

**STELLENWERT DER ZYTOLOGIE UND
LABORCHEMISCHER METHODEN IN DER
DIFFERENTIALDIAGNOSTIK DES ASZITES**

XIE YINING

1988

Disbui. München

1988

Aus der Medizinischen Klinik II des
Klinikums Grosshadern der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. G. Paumgartner

Stellenwert der Zytologie und laborchemischer
Methoden in der Differentialdiagnostik
des Aszites

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Xie Yining
aus VR.China

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. D. Jüngst

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. G. Paumgartner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 03. 1988

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	E I N L E I T U N G	1
1.1.	Literaturübersicht	3
1.1.1.	Zytologische Ergußdiagnostik	3
1.1.2.	Spezifisches Gewicht, Gesamteiweiß und Rivalta'sche Probe	7
1.1.3.	Spezifische Proteinbestimmungen	9
1.1.4.	Enzymaktivitätsbestimmungen	11
1.1.5.	Glukose-, pH-, Laktat- und Zellzahl- Bestimmungen	13
1.1.6.	Tumormarkerbestimmungen	15
1.1.7.	Bakteriologische und serologische Bestimmungen	18
1.1.8.	Lipidbestimmungen	19
1.1.9.	Gallensäurebestimmung	20
1.2.	Problemstellung	22
2.	M A T E R I A L U N D M E T H O D E N	23
2.1.	Patienten	23
2.1.1.	Benigne Grunderkrankungen	23
2.1.2.	Maligne Grunderkrankungen	24
2.2.	Probenmaterial	25
2.3.	Methoden	26
2.3.1.	Quantifizierung des Gesamteiweiß-, Cholesterin-, Triglyzerid- und Phospholipidgehalts	26

	Seite
2.3.1.1. Reagenzien und Geräte	26
2.3.1.2. Gesamteiweißbestimmung	26
2.3.1.3. Cholesterinbestimmung	27
2.3.1.4. Triglyzeridbestimmung	28
2.3.1.5. Phospholipidbestimmung	29
 2.3.2. Quantifizierung des Gallensäuregehalts	 30
2.3.2.1. Reagenzien und Geräte	30
2.3.2.2. Gallensäurebestimmung	31
 2.3.3. Quantifizierung des Tumormarkergehalts	 32
2.3.3.1. Reagenzien und Geräte	32
2.3.3.2. CEA-Bestimmung	34
2.3.3.3. AFP-Bestimmung	36
2.3.3.4. CA19-9-Bestimmung	37
2.3.3.5. CA125-Bestimmung	39
 2.3.4. Quantifizierung des α_1 -Antitrypsin-, IgG-, Albumin-, Transferrin-, α_2 -Makroglobulin-, IgM- und Fibronektingehalts	 40
2.3.4.1. Reagenzien und Geräte	40
2.3.4.2. Grundlagen zur Behring-Nephelometrie	41
2.3.4.3. Methodik der Laser-Nephelometrie	42
2.3.4.4. Methodik der Immundiffusion für Albumin- Bestimmung	44
 2.3.5. Quantifizierung des Lactat-Dehydrogenase-, α -Amylase- und Pseudocholinesterasegehalts	 45

2.3.5.1	Reagenzien und Geräte	45
2.3.5.2	Lactat-Dehydrogenasebestimmung	46
2.3.5.3	α -Amylasebestimmung	47
2.3.5.4	Pseudocholinesterasebestimmung	48
2.3.6.	Zytodiagnostik im Aszites	49
2.3.7.	Statistik	49
3.	ERGEBNISSE	51
3.1.	Konzentrationen der gemessenen Parameter bei den einzelnen Patienten	51
3.2.	Statistische Auswertung der gemessenen Parameter	51
3.3.	Diagnostische Aussagenkraft der gemessenen Parameter	51
4.	DISKUSSION	76
4.1.	Methoden	76
4.2.	Gesamteiweißgehalt im Aszites und im Serum	76
4.3.	Phospholipidgehalt im Aszites und im Serum	78
4.4.	Triglyzeridgehalt im Aszites und im Serum	79
4.5.	Cholesteringehalt im Aszites und im Serum	80
4.6.	Gallensäuregehalt im Aszites und im Serum	81
4.7.	CEA-Gehalt im Aszites und im Serum	83
4.8.	CA19-9-Gehalt im Aszites und im Serum	84
4.9.	CA12-5-Gehalt im Aszites und im Serum	85

	Seite
4.10. AFP-Gehalt im Aszites und im Serum	86
4.11. LDH-Gehalt im Aszites und im Serum	86
4.12. PchE-Gehalt im Aszites und im Serum	87
4.13. α -Amylasegehalt im Aszites und im Serum	88
4.14. Fibronektingehalt im Aszites und im Plasma	89
4.15. α_1 -Antitrypsingehalt im Aszites und im Serum	90
4.16. Albumingehalt im Aszites und im Serum	91
4.17. Transferringehalt im Aszites und im Serum	92
4.18. IgG-Gehalt im Aszites und im Serum	94
4.19. α_2 -Makroglobulingehalt im Aszites und im Serum	95
4.20. IgM-Gehalt im Aszites und im Serum	96
4.21. Asziteszytologie	97
4.22. Ergebnisse der gemessenen Parameter bei einem Patient mit primärem Leberzell- karzinom und Leberzirrhose	98
5. Z U S A M M E N F A S S U N G	99
6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	106

1. Einleitung

Der Begriff Aszites bezeichnet die Ansammlung von Flüssigkeit in der freien Bauchhöhle. Pathogenetisch können der Entstehung des Aszites verschiedene Faktoren(1) zugrunde liegen:

I. Aszites, der überwiegend oder ausschließlich auf einem erhöhten hydrostatischen Druck in den terminalen Blutgefäßen beruht, mit entsprechend gesteigerter "Transsudation", z.B. bei Pfortaderhochdruck;

II. Aszites infolge eines verminderten kolloid-osmotischen Druckes der Blutflüssigkeit. Abgesehen von Ausnahmefällen, wie der Verwendung kolloid-osmotisch zu wenig wirksamer Blutersatzmittel, handelt es sich hier meistens um eine Hypoproteinämie, z.B. bei schweren Leberschäden, insbesondere Leberzirrhose, mit einer erheblichen Herabsetzung der Produktion wichtiger Plasmaproteine, insbesondere des Albumins;

III. Aszites wegen erhöhter Permeabilität der terminalen Blutgefäße, mit entsprechend gesteigertem Durchtritt eiweißreicher Flüssigkeit in den Extravasalraum, z.B. bei Entzündung oder Peritonealkarzinose;

IV. Aszites wegen einer allgemeinen Überladung des Körpers mit Wasser, z.T. auch mit Elektrolyten, insbesondere Natrium, sei es durch krankhafte Retention, sei es durch übermäßige Zufuhr, z.B. bei Niereninsuffizienz;

V. Behinderung des Lymphabflusses, z.B. bei Lebermetastasen oder Leberzirrhose;

VI. Kombination verschiedener Mechanismen bei der Entstehung des Aszites, z.B.:

*Der Aszites bei Leberzirrhose beruht nicht nur auf einer Einengung der kleinen Lebergefäße, insbesondere im postsinusoidalen Bereich, sowie der Lymphgefäße und der damit zusammenhängenden Mehrproduktion von Leberlymphe (z.B. "Abtropfen von Leberlymphe in den Peritonealraum), sondern wird auch durch eine Hypalbuminämie und einen sekundären Aldosteronismus mitverursacht bzw. begünstigt.

Bei postsinusoidaler portaler Genese kommt es häufig zu einem eiweißreichen Aszites, während bei präsinusoidaler portaler Obstruktion ein eiweißarmer Aszites gebildet wird.

*Beim Tumoraszites liegt meistens eine Lymphbahnbehinderung(2) oder eine Permeabilitätserrhöhung wegen Kapillarwandschädigung(3) vor. Einige Autoren haben darüberhinaus auf eine erhöhte Permeabilität durch vom Tumor sezernierte gefäßdilatierende Faktoren hingewiesen (4, 5).

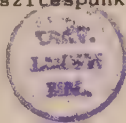
Außer Leberzirrhosen sind in der Regel maligne Neoplasien, wie z.B. das Ovarialkarzinom, die häufigsten Ursachen einer gesteigerten intraperitonealen Flüssigkeitsansammlung und das Auftreten von Aszites zeigt fast immer eine weit fortgeschrittene Erkrankung an. Daher ist es von großer Bedeutung, möglichst effektive und wenig invasive diagnostische und differentialdiagnostische Methoden zur Verfügung zu haben.

Nicht immer aber liefern Anamnese, insbesondere die Frage nach Alkoholkonsum, Hepatitis und Schnelligkeit der Aszitesbildung, und die körperliche Untersuchung Hinweise auf das Vorhandensein von Aszites und dessen Genese. Die klinische Sicherung eines mäßig ausgeprägten Aszites(mehr als 500 ml) mittels Perkussion ist nicht ganz unproblematisch(6), so daß in Zweifelsfällen und zur Sicherung bildgebende Verfahren wie Ultraschall oder Computertomographie herangezogen werden, zumal sie den Nachweis sehr kleiner Mengen(Ultraschall: 200 ml, Computertomographie: 25 ml) erlauben (7, 8). Auch wenn beide Verfahren das Vorhandensein von umschriebenen oder generalisierten Neoplasien in der Bauchhöhle und ausgeprägte zirrhotische Veränderung der Leber anzeigen und somit zur Differenzierung des Aszites beitragen können(9), bleibt die Ätiologie häufig noch unklar. Deshalb wird man zumeist, vor allem bei der Erstdiagnose, weitere Aufschlüsse durch die Untersuchung der Aszitesflüssigkeit selbst gewinnen wollen. Es ist zwar möglich, an Hand des Farbcharakters und der Konsistenz eines Peritonealergusses eine grobe ätiologische Zuordnung vorzunehmen(10), wesentlich brauchbarere Hinweise liefern jedoch zytologische und biochemische Untersuchungen.

1.1. Literaturübersicht.

1.1.1. Zytologische Ergußdiagnostik

Bei der Untersuchung des Aszitespunkts steht an erster Stelle die Zytologie.



Einige Autoren betonen ausdrücklich, daß eine differenzierte Zellbestimmung im Aszites und in anderen Ergüssen sehr wertvolle Hinweise in Bezug auf die vielfältige Ätiologie liefert (11, 12). Nach Cardozo(13) zeigte sich folgender Zusammenhang: Ein lymphozytärer Erguß spricht stark für eine Tuberkulose, genauso auch viele neutrophile Granulozyten und wenig Monozyten; neutrophile Granulozyten mehr für ein Empyem, eine Organperforation oder eine spontane, bakterielle Peritonitis; eosinophile Granulozyten für eine leichte Irritation des Peritoneums auf Grund einer Entzündung, eines Infarktes oder auch eines malignen Prozesses; hämorrhagischer Aszites mehr für eine maligne Neoplasie. Treten zahlreiche Lymphozyten zusammen mit Mesothelien auf, ist die Wahrscheinlichkeit für Malignität wieder eher gegeben. Ein gemischter zellulärer Erguß, der Erythrozyten, neutrophile Granulozyten und Mesothelien enthält, wird häufig im Zusammenhang mit malignen Erkrankungen gesehen, obwohl Tumorzellen nicht immer nachweisbar sind.

Die Mesothelzelle ist die spezifische Zelle in jedem Erguß (z.B. Pleura-, Perikarderguß, Aszites). Eine besondere Auffälligkeit bietet die sogenannte stimulierte Mesothelzelle mit ihrer großen Formvariabilität, bei der unter anderem Mitosen beobachtet werden.

Aber manche Autoren messen der differenzierten Zellbestimmung keinen Wert für die Differentialdiagnose bei(14, 15, 16, 17). Untersuchungen über den diagnostischen Wert der Zytologie bringen Dines et al.(16) zu folgendem Ergebnis: Die Zählung der roten und weißen Blutbestandteile, sowie ein differenziertes weißes Zellbild

im Pleuraerguß - gleiches gilt sicher für den Aszites - hat weder Spezifität, noch Nutzen in der Differentialdiagnose. Er kommt zu dem Ergebnis, daß ausschließlich das Suchen und Finden von Tumorzellen differentialdiagnostische Bedeutung besitzt.

Bei der Untersuchung von Weis(18) haben sich folgende zuverlässige Kriterien bei Tumorzellen ergeben: a)Die Größe der Zellen: auch bei kleinzelligen Tumoren sind die Zellen relativ groß; b)Die Anordnung in Verbänden: dabei müssen mehrschichtige Verbände vorliegen. Kettenartige Verbände sprechen für Mesothelien; c)Die Anzahl der Zellatypien: bei vielen Karzinomen sind die Tumorzellen so reichlich anzutreffen, daß sie schon durch ihre Zahl auffallen. Bei einzelnen atypischen Zellen besteht der Verdacht, daß es sich um atypische Mesothelien handelt; d)Die Kernhyperchromasie.

Die Diagnostik wird um so sicherer, je mehr Tumormarker bei einer einzelner Zelle vorhanden sind. Leider gibt es kein Malignitätskriterium, das nicht von neoplastischen Mesothelien imitiert werden kann. Es ist daher versucht worden, mit Hilfe histochemischer Methoden, Tumorzellen von atypischen Mesothelzellen zu unterscheiden. Allerdings ist sowohl die Gegenwart von PAS-positiven interzytoplasmatischen Granula(19), als auch die Aktivität unspezifischer Esterase im Zytoplasma von Tumorzellen(20), nur von begrenztem diagnostischen Wert.

In letzter Zeit wird die für den Kliniker unbefriedigende Diagnose "tumorzellverdächtig" nur noch selten gestellt. Bei den vorliegenden Prozentangaben sind diese Fälle, wenn

überhaupt, folgendermaßen berücksichtigt: gering tumorverdächtige Zellen werden als "keine Tumorzellen", erheblich verdächtige Zellen werden als "Tumorzellen" klassifiziert. Auf diese Weise sind falsch-positive Befunde bei der hohen Spezifität von 90 - 100% dieser Methode selten.

Allerdings ist die Sensitivität deutlich geringer. Im Schrifttum reicht sie von 30% bis 80% und liegt im Mittel bei 65 % (5, 15, 16, 20, 21). Für die niedrige Sensitivität werden verschiedene Gründe angeführt. Manche Karzinome sondern keine Tumorzellen in den Erguß ab. Laut Weis(18) muß außerdem immer mit der Unwissenheit der Hilfskräfte gerechnet werden, die einen Erguß nicht sofort aufarbeiten und nur Flüssigkeit von der Oberfläche abgießen, während der unter Umständen tumorzellhaltige Bodensatz unberührt bleibt. Nicht zu vernachlässigen ist der Zeitaufwand für die Untersuchung des Präparates, das heißt, wie genau es von einem erfahrenen Zytologen begutachtet wird.

Um die Aussage zu verbessern, ist es angebracht, Kontrollpunkate vorzunehmen. Dadurch wird die Zytodiagnostik zu einem aufwendigen Verfahren, da jedesmal mindestens 3 Ausstriche bzw. Paraffineinbettungen einerseits hergestellt, andererseits auch begutachtet werden müssen. Zudem kann man einem Aszitespatienten nicht mehrere diagnostische Punktionen zumuten. Lassen sich allerdings Tumorzellen nachweisen, gelingt es, unter Umständen Angaben über den wahrscheinlichen Primärtumor zu machen, falls die Zytologie den ersten Hinweis auf ein Malignomleiden gebracht hat(22).

Eine weitere Verbesserung der Zytologie erscheint durch direkten Nachweis von Tumormarkern in Zellen mit Hilfe der Immunfluoreszenz bzw. Immunzytochemie möglich, doch sind auch hier falsch negative Befund im Aszites maligner Genese in etwa 1/3 der Fälle beschrieben(23).

Wegen der unzureichenden Sensitivität der Zytologie wurden seit langem andere differentialdiagnostische Parameter im Aszites gesucht.

1.1.2. Spezifisches Gewicht, Gesamteiweiß und Rivalta'sche Probe

Um Exsudate von Transsudaten unterscheiden zu können, wurde als wohl älteste Untersuchungsmethode die Bestimmung des spezifischen Gewichts mittels Aerometer eingeführt(24).

1895 führte Rivalta die nach ihm benannte Rivalta'sche Probe ein; sie gilt als positiv, wenn ein Tropfen der Körperflüssigkeit einen wolkigen Niederschlag in verdünnter Essigsäure (2 Tropfen Essigsäure auf 100 ml Wasser) hinterläßt(25).

Sowohl das spezifische Gewicht als auch die Rivalta-Probe korrelieren gut mit dem Gesamteiweißgehalt des Ergusses. Heute gelten als Exsudate Ergüsse mit einem spezifischen Gewicht von über 1014(26, 27), über 1016(28) oder über 1017 (28), positiver Rivalta-Probe und einem Proteingehalt von über 2.5 (26, 27) oder über 3.0 g/dl (28, 29). Als Transsudate werden Ergüsse definiert mit einem spezifischen Gewicht unter 1008(10), unter 1012(28) oder unter 1016(30), negativer Rivalta-Probe und einem Proteingehalt unter 2.0 (28), unter 2.5(26, 29) oder unter 3.0 g/dl(30).

Einige Autoren postulierten für Transsudate einen benignen, für Exsudate einen malignen Entstehungsmodus(14, 30, 31, 32). Dies erwies sich jedoch in der Folgezeit als unhaltbar, obwohl maligne Aszitesproben durchwegs höhere mittlere Proteingehalte als benigne aufwiesen. Die meisten Patienten mit tuberkulöser Peritonitis hatten einen Proteinanteil von über 3 g/dl im Bauchhöhlenerguss(33, 34, 35). Schließlich wurden zum Teil die gleichen Beobachtung im Aszites von Patienten mit Herzinsuffizienz und Pankreasnekrose gemacht (14, 30, 31, 32). Weniger bedeutend, dennoch bemerkenswert, der hohe Proteingehalt in der Peritonealflüssigkeit bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa(36). Die differentialdiagnostische Wertigkeit wird ferner durch die Tatsache eingeschränkt, daß Sampliner und Iber(37) einen hohen Proteingehalt bei 19% ihrer Patienten mit unkomplizierter Leberzirrhose festgestellt haben. In diesem Zusammenhang verdient sicher eine Arbeit von Hoefs(38) besonderes Interesse: während mehrfacher Aszitespunktionen im Verlauf einer diuretischen Therapie mit Ausschwemmungen des Aszites stieg die mittlere Proteinkonzentration von 1.4 auf 2.9 g/dl an. Niedere Proteinanteile im Aszites sowohl bei malignen Neoplasien, als auch bakteriellen Entzündungen, wurden von anderen Autoren (31, 36) beschrieben.

Mit dem üblichen Diskriminationspunkt von 2.5 oder 3.0 g/dl ergeben sich Werte von ca. 80% für Sensitivität und auch Spezifität(39, 40). Das Verhältnis Proteinkonzentration im Aszites zu der im Serum, das von Tavel(31) für diagnostische Zwecke angegeben wird, bringt nach Sampliner(37) nur wenig mehr für die Differentialdiagnose. Konsequenterweise ist es nicht zuverlässig, das Transsudat

ausschließlich der Zirrhose oder dem benignen Peritonealerguß, das Exsudat dem malignen zuzuordnen.

1.1.3 Spezifische Proteinbestimmungen

Schon 1930 wurden erstmals eiweißhaltige Körperflüssigkeiten durch Elektrophorese aufgetrennt(25); bei weiteren Versuchen ergaben sich folgende Resultate: Stauungsergüsse wichen am stärksten vom Serumeiweißbild ab, während Exsudate fast mit dem Serum identisch waren(41). Bei den Transsudaten fiel eine relative Zunahme des Albumins und eine Abnahme der Globuline gegenüber dem Blutserum auf(28, 41, 42), während bei Exsudaten eine relative Abnahme des Albumins und eine Zunahme der Globulin bis zur Angleichung an Serumwerte zu verzeichnen ist (41, 42, 43). Aber die elektrophoretische Auftrennung der Proteine in der Körperflüssigkeit, sowie die quantitative Bestimmung der Globulinfraktionen, tragen für die Differentialdiagnose nur wenig bei(10).

1983 berichtete Paré(44) in einer prospektiven Studie über die differentialdiagnostische Wertigkeit des Albumin-Gradienten, d.h. der Differenz zwischen Serum- und Aszites-Albumingehalt. Bei 14 von 15 Patienten mit Malignom war der Gradient kleiner als 1.1 und in 28 von 29 Patienten mit Lebererkrankungen größer als 1.1. Dies wurde als Ausdruck der erhöhten Kapillarpermeabilität bei peritonealer Karzinomatose gedeutet. Im nächsten Jahr zeigten Rector und Reynolds(45), daß der Albumingradient groß bei den Patienten mit transsudativem Aszites(1.6 ± 0.5 g/dl) und klein bei Patienten mit exsudativem Aszites(0.6 ± 0.4 g/dl) war, aber keine perfekte Unterscheidung zwischen beiden Ergußformen erlaubte.

Fibronectin ist ein relativ großes Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 440000 Dalton. In gebundener Form ist es auf und zwischen Endothel- und Epithelzellen anzutreffen, außerdem auf der Oberfläche von Fibroblasten, Granulozyten, Thrombozyten und Monozyten(46). In löslicher Form findet man es in Blut und anderen Körperflüssigkeiten (z.B. Liquor, Amnionflüssigkeit, Pleuraerguß und Aszites). In der Zeitschrift Lancet zeigten Deverbizier et al(47), daß Fibronectin als Marker für malignen Aszites gut geeignet ist. In seiner Arbeit ergaben sich bei 14 von 15 malignen Aszitesproben(Sensitivität=93%) und nur bei 1 von 41 zirrhotischen Aszitesproben (Spezifität = 98%) ein Fibronectinwert über 85 mg/l. Schölmerich et al(39) zeigten ebenfalls 1984 bei 104 Patienten mit Aszites, daß bei einem Diskriminationspunkt von 75 µg/ml Aszitesfibronectin sich eine Spezifität von 97.1 % und eine Sensitivität von 94.4 % errechnete.

Aus einem Vergleich zwischen Fibronectin und anderen Parametern im Aszites, wie z.B. Gesamteiweiß, Lactatdehydrogenase und Zytologie zogen Colli et al(48) den Schluß, daß Fibronectin der beste Parameter für die Differentialdiagnose zwischen benignem und malignem Aszites war, obwohl die Effizienz beim Diskriminationspunkt von 85 mg/l nach seinen Untersuchungen nur 79% betrug. Aber Fibronectin scheint nach der Arbeit von Runyon(49) kein spezifischer Marker für malignen Aszites zu sein. Außer 89% der Patienten mit Peritoneale-Karzinose und 20% von Patienten mit Aszites bei Lebermetastasen zeigten nach seiner Untersuchung an 111 Patienten auch 28% mit infiziertem Aszites und 72% mit Aszites verschiedener Ursache(kardiale, pankreatische, renale) eine

Fibronektinkonzentration von mehr als 75 µg/ml.

In einer Arbeit von Mc Guchin wird der Glykoproteingehalt im Aszites differentialdiagnostisch berücksichtigt. Zwar liegen alle Werte im Aszites bei Zirrhotikern unter 80mg%, jedoch auch bei nahezu 40% der Patienten mit Malignomleiden. Andere Erkrankungen, die ursächlich sind für eine Aszitesentstehung, lassen sich überhaupt nicht zuordnen(50).

1.1.4. Enzymaktivitätsbestimmungen

Bei den Enzymaktivitätsbestimmungen im Aszites nimmt die Bestimmung der LDH eine zentrale Stellung ein. Nach Kirkely und Prydz ist das Verhältnis der LDH Aktivität im Erguß zur Aktivität im Serum bei 73% ihrer Patienten mit malignem Aszites über 1 (51), zu vergleichbaren Ergebnissen kommt auch die Studie von Jagt und Larsen(52). Horrocks lehnt diese Art der Differenzierung ab, 2/3 seiner Patienten mit benignem Aszites, hauptsächlich tuberkulöser oder unspezifisch entzündlicher Genese, zeigen ein Verhältnis von über 1 (53). Nach Brauer befinden sich 43% der malignen Fälle über dem genannten Verhältnis. Außer den entzündlichen, liegt selten ein Peritonealerguß benigner Genese über diesem Wert(54). Auch Boyer gelangt zu dem Schluß, daß hohe LDH Titer(größer 350 IU/L) im Aszites und ein hoher Aszites-Serum LDH Quotient(größer 0.6) eine Leberzirrhose zu einem hohen Prozentsatz ausschließen, jedoch gibt es Patienten mit anderen ursächlichen Erkrankungen, die nicht mit dieser Variablen getrennt werden können (55). Wahrscheinlich beruhen einige der Unterschiede auf der Auswahl des Krankenguts, eine klare Differenzierung ist

schwierig.

Kürzlich beschrieb Kountouras in Abstraktform einen Unterschied in der Aktivität der Pseudocholinesterase in der Aszitesflüssigkeit seiner 24 Patienten mit Leberzirrhose und von 40 Patienten mit malignem Neoplasma ($x=264.0$ gegen 1241.0 U/L). Dabei hatten alle außer 2 Patienten mit malignen Aszites und gar kein Patient mit Lebererkrankung ein Verhältnis der PchE im Aszites und Serum größer als $0.25(56)$.

Eine hohe Aktivität der Amylase im Aszites spricht für eine Pankreasbeteiligung als ätiologischen Faktor(30); zu einem gleichen Schluß kommt auch eine Untersuchung von Runyon(57). Er hat festgestellt, daß im nicht-pankreatischen Aszites der Mittelwert der α -Amylase-Konzentration 42 ± 44 IU/L(Spannweite $4 - 234$ IU/L) war und der Mittelwert der Verhältnisse der Aszitesflüssigkeit/Serum-Amylase-Konzentration bei 0.44 lag. Zwei Patienten mit pankreatischem Aszites hatten eine mittlere α -Amylase-Konzentration von 1957 IU/L und einen Mittelwert der Verhältnisse der Aszitesflüssigkeit/Serum-Amylase-Konzentration von 5.59 - beide signifikant($p<0.001$) höher als bei nicht pankreatischem Aszites.

Martinez-Vazquez hat die Aktivität der Adenosin-Deaminase in der Aszitesflüssigkeit von 66 Patienten, von denen 10 an tuberkulöser Peritonitis litten, untersucht(58). Bei allen Patienten mit tuberkulöser Peritonitis zeigte sich eine hohe Aktivität der Adenosin-Deaminase mit Werten von $72.5 - 148$ U/L, während in allen 56 peritonealen Flüssigkeiten von anderen Erkrankungen(einschließlich septischer Peritonitis, Malignom, pankreatischer Aszites, Leberzirrhose, usw.) in

keinem Fall die Aktivität der Adenosin-Deaminase über 45 U/L lag. Die Aktivität der Adenosin-Deaminase könnte daher eine einfache und zuverlässige Methode für die Diagnose der tuberkulösen Peritonitis sein.

Weiterhin berichtete Fleisher(59), daß bei 58% seiner Patienten mit Karzinomleiden die LAP (Leucin Amino-peptidase) höher als 1.5 μ M/hml (hml=Stunde xml) ist. Nur in wenigen Fällen trifft es auch für einen benignen Aszites zu. Eine Bestimmung der GOT läßt keinen signifikanten Unterschied erkennen.

Außer der LDH hat Brauer(54) weitere Enzyme sowohl im Serum, als auch in Bauchhöhlenergüssen gemessen: GOT, GPT, ALD(Aldolase), PHI (Phosphohexose-Isomerase), MD(Malic-Dehydrogenase), ICD(Isocitric-Dehydrogenase), GRC (Glutathion-Reductase). Ein hohes Erguß-Serum-Verhältnis(größer 1) ist innerhalb der malignen Fälle nicht ungewöhnlich für die MD(75%), PHI(72%), ALD(65%). Bei den übrigen Enzymen wird mit Ausnahme der GR, besagtes Verhältnis von 1 nur in 40% - 52% der Fälle überschritten. Ein Hohes Erguß-Serum-Verhältnis ist dagegen nicht zu erwarten, wenn sich der Peritonealerguß auf eine Herzinsuffizienz oder Zirrhose zurückführen läßt. Alle übrigen Erkrankungen mit Aszites ähneln in ihrem Enzymmuster dem maligner Ergüsse.

1.1.5 Glukose-, pH-, Laktat- und Zellzahlbestimmungen

Von außerordentlich geringer Bedeutung, bezüglich des diagnostischen Werts, ist die Bestimmung der Glukose im Aszites allein. Kombiniert mit der Blutglukose lassen sich aber gewisse Tendenzen feststellen. Verschiedene Autoren

haben beobachtet, daß bei tuberkulöser Peritonitis viel weniger Glukose im Aszites als im Blut ist(60, 61). Gorozhanskaya beschreibt einen hohen Glukoseanteil im Peritonealerguß maligner Ätiologie(62). Dem gegenüber stellt Nath keinen Unterschied im Zuckergehalt zwischen Karzinom- und Zirrhoseaszites fest(63). Eine Auffälligkeit im Peritonealerguß bei Patienten mit portaler Hypertension oder Hypoproteinämie dokumentiert Polak. Dabei übersteigt die Glukosekonzentration im Aszites deutlich die Blutzuckerkonzentration. Anders bei peritonealen Affektionen, wo die Titer im Erguß annähernd gleich oder niedriger als im Blut sind(64).

Gitlin et al(65) hat beschrieben, daß der pH in der Aszitesflüssigkeit immer < 7.32 bei den Patienten mit einer spontanen bakteriellen Peritonitis (SBP) und > 7.38 beim nicht infizierten Aszites ist. Eine noch bessere Unterscheidung ist durch die pH-Differenz zwischen arteriellem Blut und Aszites möglich. Meist ist auch die Laktatkonzentration im Aszites bei SBP erhöht(66). Die Nützlichkeit der pH-Bestimmung in der Aszitesflüssigkeit für die SBP wird weiterhin durch andere Autoren(67, 68) bestätigt, obwohl eine deutliche Überlappung bestand. Aber immerhin wurde übereingestimmt, daß kein signifikanter Unterschied von Aszites-pH zwischen Peritonitis und Malignom bestand(66, 68, 69).

Verwendet man zusätzlich die Leukozytenzahl im Aszites, läßt sich die Diagnose einer SBP mit hoher Wahrscheinlichkeit stellen(70). Durch die Bestimmung der Zellzahl sollten Infektionen der Aszitesflüssigkeit erkannt werden (65, 67, 69). Mehr als 250 Granulozyten pro mm^3 sind hinweisend, mehr als 500 mm^3

sollen beweisend für einen infizierten Aszites sein. Aber die Bestimmung der Zellzahl hat wenig Bedeutung für die Differentialdiagnose zwischen benignem und malignem Aszites.

1.1.6 Tumormarkerbestimmungen

Das Carcinoembryonale Antigen(CEA), das erstmals im Jahre 1965 von Gold und Freedman(71) beschrieben wurde, ist ein tumor-assoziiertes Antigen. CEA wurde als ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 200000 und einer elektrophoretischen Mobilität im β -Bereich charakterisiert (72, 73).

Die Ergebnisse der bisher vorliegenden klinischen Studien weisen darauf hin, daß CEA im Serum nicht nur wie ursprünglich angenommen für Karzinome des Verdauungstraktes spezifisch ist, sondern auch bei anderen bösartigen und sogar bei einigen gutartigen Erkrankungen erhöht sein kann(74, 75, 76). Neben zahlreichen Publikationen über die serologische Tumordiagnostik mit dem CEA, findet diese Methode zunehmend Eingang sowohl in die Urindiagnostik (75), als auch in die Ergußdiagnostik (77, 78, 79, 80). Für die Beurteilung einer CEA-Messung im Peritonealerguß ist es üblich, als Grenze zwischen malignem und benignem Erguß, eine Konzentration von 2.5 ng/ml anzunehmen. In der vorgestellten Literatur zeigen maligne Ergüsse in etwa 50% - 70% höhere CEA-Spiegel. Benigne haben zu 90% CEA-Spiegel unter 2.5 ng/ml, wobei aber die entzündlichen wiederum eher erhöht sind. Aber in der Untersuchung von Mezger et al hatten alle 16 Patienten mit benignem Aszites einen CEA-Spiegel unter 2.5 ng/ml(81).

In der Arbeit von Dericks-Tan(82) wurde CEA im Serum und im Aszites bei 13 tumorfreien Frauen und bei 12 Patientinnen mit histologisch gesichertem Ovarialkarzinom untersucht. In der Kontrollgruppe lag der CEA-Spiegel im Aszites immer niedriger als im Serum. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurde dagegen ein umgekehrter Gradient gefunden: die Konzentration in der Aszitesflüssigkeit war jeweils höher als im Serum. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß CEA sogar in Fällen mit niedrigen Serumwerten im Tumor produziert und in den Peritonealraum sezerniert werden kann.

Alpha-Fetoprotein(AFP), das im Jahr 1965 von Bergstrand und Czar entdeckt wurde(83), ist ein Glykoprotein mit einer einzelnen Polypeptidkette mit einem Molekulargewicht von annähernd 70000 Dalton. AFP wurde im Jahre 1964 von Tatarinov erstmals als ein Tumormarker-assoziiertes Humanprotein beschrieben(84). Seither konnte gezeigt werden, daß eine Erhöhung der AFP-Serumwerte über die bei gesunden Personen vorgefundenen Normalwerte bei verschiedenen bösartigen Erkrankungen vorkommt(85, 86, 87), vor allem beim nicht-seminomatösen Hodenkarzinom und primärem Leberzellkarzinom. Ein Anstieg der AFP-Serum-Konzentrationen wurde auch während der Schwangerschaft beobachtet(88), sowie bei Ataxia telangiectasia, und gutartigen Lebererkrankungen, wie z.B. Leberzirrhose(89). Im Peritonealerguß erweist sich die AFP-Bestimmung als nicht sehr aussagekräftig, da nur in 10 - 20% der malignen Fälle ein verdächtiger Titer über 5 ng/ml gemessen wird (90). Die gleichzeitige Bestimmung des AFP im Serum und Aszites verbessert die diagnostische Aussagekraft nicht(91).

Das Carbohydrat-Antigen 19-9(CA19-9) ist ein tumorassoziiertes Antigen, welches im Gewebe als ein Monosialogangliosid und im Serum als ein hochmolekulares, kohlenhydratreiches Glykoprotein(bekannt als Mucin) vorkommt(92, 93, 94, 95). Die Ergebnisse der bis heute veröffentlichten wissenschaftlichen Untersuchungen weisen darauf hin, daß der Serum- oder Plasmaspiegel an CA19-9 bei Patienten mit gastrointestinalen Karzinomen sowie bei anderen Malignomen und einigen nicht bösartigen Erkrankungen, insbesondere Hepatitis, Zirrhose, Cholecystitis, Verschlußikterus und anderen gutartigen Lebererkrankungen, häufig erhöht ist(96, 97, 98, 99, 100, 101, 102). Ungefähr 5 - 7 % der Bevölkerung gehören zur Blutgruppe Le(a-b-) und können das CA19-9-Antigen nicht synthetisieren(95).

Die Bedeutung der CA19-9-Bestimmung im Aszites wurde sehr wenig studiert. In der Arbeit von Mezger et al(81) wurde gezeigt, daß alle 13 Patienten mit benignem Aszites einen CA19-9-Spiegel unter 30U/ml und 50% der malignen Fälle über 30 U/ml aufwiesen. Durch ROC-Kurven hat er den günstigsten Grenzwert bei 30 U/ml für CA19-9 im Aszites festgestellt. Es gibt bis heute kaum Veröffentlichungen, ob die gleichzeitige Bestimmung von CA19-9 im Serum und Aszites die diagnostische Aussagekraft verbessert.

Das Krebsantigen 125(CA125) ist ein tumorassoziiertes Oberflächenantigen, das mit einem monoklonalen Antikörper der Maus (OC125) reagiert(103, 104, 105). Die Ergebnisse der veröffentlichten Studien weisen darauf hin, daß bei Personen mit Ovarialkarzinomen, Adeno-karzinomen des Endometriums oder Eileiters sowie bei einigen nicht

gynäkologischen Malignomen und bestimmten gutartigen Erkrankungen erhöhte Spiegel an CA125 vorliegen, die über den normalerweise bei gesunden Personen vorgefundenen Werten liegen (104, 105, 106, 107). Über die Bestimmung von CA125 im Aszites liegen nur einzelne Studien vor (81, 108, 109), die zeigten, daß die CA125-Bestimmung im Aszites für die Differentialdiagnose zwischen benignem und malignem Aszites nicht genügend effektiv war, aber relativ spezifisch für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms.

Ein anderes Protein, das sogenannte Pregnancy-Associated-alpha2-Glykoprotein (PAG), von dem behauptet wird, daß auf Grund des Serumgehalts ein Teil der Karzinompatienten von den Zirrhotikern getrennt werden kann (110), bietet offenbar keine zusätzliche Information, wenn es im Aszites quantitativ gemessen wird (111).

1.1.7 Bakteriologische und serologische Bestimmungen

Die bakteriologische Untersuchung eines Peritonealergusses sollte vor Beginn einer Antibiotikatherapie in der Regel jeweils in zwei Richtungen erfolgen: a) pathogene Keime einschließlich Anaerobier; b) Tuberkelbakterien. Da gegenwärtig die Tuberkulose sehr selten einen Aszites verursacht, fallen Routine-Kulturen nur zu einem kleinen Bruchteil positiv aus.

Des weiteren können serologische Reaktionen im Erguß im Einzelfall zur Klärung beitragen. Wichtig sind der Antistreptolysintiter oder Seroreaktionen verschiedener Infektionskrankheiten (Salmonellose, Brucellose, Leptospirose, ...).

1.1.8 Lipidbestimmungen

Die Bestimmungen der Lipide, insbesondere der Triglyzeride, diente früher zur Abgrenzung eines chylösen Peritonealergusses. Erste Hinweise auf eine erhöhte Gesamtlipidkonzentration im malignen Aszites im Vergleich zum Aszites bei Leberzirrhose gab Rovelstad in einer Studie bereits 1958 (112). Seither ist dieser Aussage kaum Aufmerksamkeit gewidmet worden. Erst in einer umfassenden Untersuchung in Brasilien 1978 fand Polak vergleichbare Ergebnisse bei der Bestimmung des Cholesterins im Aszites (113). Die klinische Bedeutung dieser Befund blieb jedoch offen. In den prospektiven Studien von Gerbes und Jüngst (40, 114) wurde die differentialdiagnostische Wertigkeit verschiedener Lipidbestimmungen im Vergleich zur Proteinbestimmung im Aszites überprüft: Im benignen Aszites betrug der Bereich der Phospholipide 11.6 - 64.9 mg/dl ($\bar{x}$ = 25.5 mg/dl), der Triglyzeride 14 - 164 mg/dl ($\bar{x}$ = 51 mg/dl), des Cholesterins 4 - 46 mg/dl ($\bar{x}$ = 20 mg/dl) und des Proteins 0.7 - 6.7 g/dl ($\bar{x}$ = 1.9 g/dl). Deutlich höhere Konzentrationen aller Parameter fanden sich im malignen Aszites mit einem Bereich der Phospholipide von 10.8 - 103.6 mg/dl ($\bar{x}$ = 61.1 mg/dl), der Triglyzeride von 17 - 849 mg/dl ($\bar{x}$ = 76 mg/dl), des Cholesterins von 28 - 214 mg/dl ($\bar{x}$ = 76 mg/dl) und des Proteins von 1.6 - 8.1 g/dl ($\bar{x}$ = 3.8 g/dl). Cholesterinkonzentration diskriminierte am besten zwischen den 2 Gruppen. Mit einer Effizienz von 92.3% - 96% stellte die Cholesterinbestimmung eine einfache und sehr aussagekräftige Methode zur Differentialdiagnostik des Aszites dar.

In einem Leserbrief an Hepatology von Runyon 1986 wurden diese Resultate bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und malignen Neoplasien zwar bestätigt, er wies aber auf die Möglichkeit eines erhöhten Aszitescholesterins bei anderen Erkrankungen, wie Pankeatitis, Herzinsuffizienz und Peritonealtuberkulose hin. Darüber hinaus wurde die Heterogenität der Ursachen eines malignen Aszites herausgestellt, der neben einer Peritonealkarzinose häufig auch durch Lebermetastasen hervorgerufen werden kann(115). Auf die besondere Bedeutung der zytologischen Untersuchung für die Diagnostik der Peritonealkarzinose wurde von Runyon hingewiesen, die seiner Auffassung eine zusätzliche laborchemische Analytik weitgehend entbehrlich machen würde. Diese Meinung ist nicht unwidersprochen geblieben(116).

Die Untersuchung zur Herkunft des Aszitescholesterins bei malignen Erkrankungen zeigte in der Arbeit von Caselmann(117), daß der überwiegende Teil plasmatischen Ursprungs ist, wobei wiederum die Low Density Lipoproteine den quantitativ wichtigsten Bestandteil darstellen. Darüberhinaus konnte jedoch noch eine hochmolekulare Lipoproteinfraktion im Aszites isoliert werden, die offenbar aus Zellmembranen des Peritoneums stammt.

1.1.1.9 Gallensäurebestimmung

Die Konzentration der Gallensäuren im peripheren Blut wird durch das momentane Gleichgewicht zwischen "Input" durch den Darm und Ausscheidung der Gallensäuren durch die Leber(118, 119) bestimmt. Bei Patienten mit Erkrankungen der Leber können die verminderte hepatozelluläre Aufnahme,

portosystemische Shunts oder eine Kombination von beiden (120, 121) zu einer reduzierten hepatischen Ausscheidung der Gallensäuren und damit zu erhöhten Serumgallensäurewerten führen(122).

Bei Patienten mit intestinaler Malabsorption wie z.B. nach Ileum-Resektion oder Bypass-Operation(123) werden selbst bei Erkrankung der Leber keine erhöhten Werte konjugierter Serumgallensäuren gefunden.

Die Serumgallensäure-Bestimmung besitzt eine hohe Spezifität für den Nachweis einer Lebererkrankung, jedoch nicht für die Art dieser Erkrankung(124).

Bislang ist noch keine Arbeit über die Gallensäure-Konzentration im Aszites erschienen.

1.2 Problemstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei Patienten mit Aszites näher zu untersuchen:

- 1) Welchen Stellenwert hat die Cholesterin-Bestimmung im Aszites im Vergleich zu anderen Laborparametern in der Differentialdiagnose?
- 2) Welchen Stellenwert hat die Zytologie im Vergleich zu den laborchemischen Methoden in der Differentialdiagnostik?
- 3) Ergeben sich praktische Konsequenzen für das diagnostische Vorgehen bei Patienten mit Aszites.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Untersucht wurden prospektiv 52 Patienten (27 Frauen, 25 Männer) im Alter von 15 bis 81 Jahren. 49 Aszitespunktate stammen von Patienten, die zur stationären Behandlung in der medizinischen Kliniken 1, 2, 3 oder der Frauenklinik des Klinikums Großhadern aufgenommen worden waren, 3 Punktate von ambulanten Patienten. Von jedem dieser Patienten lag eine Kopie des Arztbriefs vor oder es wurde aufgrund der Krankenakte ein Bogen zur Dokumentation angelegt. Die Diagnosen sind den Krankenunterlagen entnommen. Neben Laborwerten, röntgenologischen, sonographischen, computertomographischen, szintigraphischen und auch laparoskopischen Befunden sind die Diagnosen zum größten Teil histologisch gesichert, entweder auf Grund einer Biopsie oder eines Sektionsprotokolls.

2.1.1 Benigne Grunderkrankungen

Das Hauptkontingent der Krankheiten mit benignem Aszites bilden die Leberzirrhosen verschiedener Ätiologie (9 mit alkoholischer, 4 mit posthepatitischer, 2 mit primär biliärer, 7 mit gemischter oder unbekannter Ätiologie). Außerdem zählen zu dieser Gruppe 1 Patient mit Peritonealtuberkulose, 1 Budd-Chiari-Syndrom mit Verschluss der Vena cava inferior und zumindest partiell der Lebervenen, eine Patientin mit akutem Schub einer chronischen Pankeatitis bei Leberzirrhose sowie 2 mit ovarialem Überstimulationssyndrom, die beide nach HMG/HCG- bzw. FSH/HCG-Hormonenstimulation für intratubaren

Gametentransfer Aszites bekommen hatten, sowie ein Patient mit systemischen Lupus Erythematoses(SLE) mit einer perimembranösen Glomerulonephritis und einer Libman-Sachs-Endokarditis mit Nachweis einer Aortenklappeninsuffizienz. Für eine Leberzirrhose oder Peritonealkarzinose gab es keine Hinweise bei der Laparoskopie. Eine posthepatische Ursache (Cava-Thrombose, Rechtsherzinsuffizienz, konstriktive Perikarditis) lag nicht vor und eine renale Genese des Aszites konnte ebenfalls ausgeschlossen werden.

Interessante Aspekte dieser Einzelfälle werden in der Diskussion berücksichtigt. Für die statistische Auswertung werden sie auf Grund der geringen Fallzahl mit den Zirrhosen zusammengefaßt.

2.1.2 Maligne Grunderkrankungen

Zu der Patientengruppe, bei denen sich der Aszites auf eine maligne Grunderkrankung zurückführen läßt, gehören 8 Patienten mit metastasierendem Ovarialkarzinom, 5 Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom(davon 2 auch mit einer Lebermetastasierung), 4 Patienten mit metastasierendem Magenkarzinom(davon 2 mit Lebermetastasierung), 1 Patientin mit ausgeprägter Peritonealkarzinose(Zytologie im Aszites war deutlich positiv, aber der primäre Tumor war nicht klar) und je 1 Patient mit Leukämie, Blasen-Ca., Nieren-Ca., Lymphosarkom, und primärem Leberkarzinom. Ein Patient mit primärem Leberkarzinom, der aber schon seit Jahren an einer alkoholischen Leberzirrhose gelitten hatte, wurde nicht bei der statistischen Auswertung berücksichtigt. Drei Patienten(2 Mamma-Ca, 1 Ovarial-Ca), bei denen keine Serum- bzw. Plasma-Werte gemessen werden konnten, wurden nicht in die Berechnung der ROC-Kurven einbezogen.

2.2 Probenmaterial

Es fanden nur frische Aszitespunktate und gleichzeitige frische Venenblutpunktate Verwendung. Blutproben für die Fibronektin-Untersuchung wurden mit einem speziellen Antikoagulans (100ml enthalten Tri-Na-citrat x 2 H₂O: 3.8g, Tris: 1.38g, Titriplex III: 1.86g, und Trasylol: 4000000 KIE) im Verhältnis 1:10 verdünnt. Es handelte sich hierbei um ein Citrat-EDTA-Trasylol-Gemisch zur vollständigen Hemmung proteolytischer Aktivitäten. Hierzu wird in Einmalspritzen eine entsprechende Menge der Antikoagulantienlösung vorgelegt. Nach einwandfreier Venenpunktion erfolgt durch mehrmaliges Kippen eine gleichmäßig Durchmischung. Unmittelbar nach der Entnahme werden die Proben zentrifugiert.

Für die übrigen Untersuchungen wurde das Nativblut bei Zimmertemperatur bis zum Ablauf der Spontangerinnung (etwa 30 Min.) stehen gelassen. Dann wurde der Blutkuchen mit einem Plastikspatel von der Röhrchenwand vorsichtig gelöst.

Sämtliche Proben wurden bei ca. 3000 U/min für 10 Minuten zentrifugiert, der Überstand anschließend in kleinen Portionen bei -80 °C tiefgefroren (innerhalb von 2 Stunden nach der Punktion) und erst unmittelbar vor der Bestimmung vorsichtig aufgetaut. Einmal aufgetaute Proben wurden nicht wieder eingefroren, sondern, falls nicht verarbeitet, verworfen.

Aszitesproben wurden wie Blutproben behandelt. Eine Probe mit makroskopisch erkennbarer Blutbeimengung (> 0.5 - 1.0 ml Blut/l Aszites) und eine hämolytische Probe wurde verworfen, um durch Einbluten hervorgerufene

Kontaminationen mit Serum- und Erythrozytenbestandteilen zu vermeiden.

2.3. Methoden

2.3.1. Quantifizierung des Gesamteiweiß-, Cholesterin-, Triglyzerid- und Phospholipidgehalts

2.3.1.1 Reagenzien und Geräte

- Gesamteiweiß Merckotest Biuret-Methode, Fa. Merck, Darmstadt
- Monotest Cholesterin CHOD-PAP-Methode Fa. Boehringer, Mannheim
- Test-Combination Triglyceride GPO-PAP, Enzymatischer Farbtest, Fa. Boehringer, Mannheim
- Test-Combination Phospholipide, Enzymatischer Farb-Test, Fa. Boehringer, Mannheim
- Precilip E.L. zur Kontrolle der Richtigkeit für die Gesamteiweiß-, Cholesterin-, Triglyzerid- und Phospholipidbestimmung, Fa. Boehringer, Mannheim
- Filterphotometer Eppendorf und Filter(Hg 546 nm), Fa. Nethler & GmbH, Hamburg
- Vortex-Genie Model K-550-GE, Fa. Bender & Hobein AG., U.S.A.
- Präzisionsküvetten aus Quarzglas(Schichtdicke: 1 cm).

2.3.1.2 Gesamteiweißbestimmung

Der Test nutzt die Tatsache aus, daß Proteine und Peptide, im Gegensatz zu anderen stickstoffhaltigen Verbindungen (z.B. Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure), in alkalischer Lösung mit Kupfferionen einen violetten Farbkomplex bilden (125).

Durchführung der Bestimmung:

Für die Analyse wird 0.1 ml Probe in Reagenzgläser pipettiert. Dazu gibt man 5.0 ml Biuret-Reagenz. Das gleiche Quantum an Probe, versetzt mit 5.0 ml Vergleichsreagenz, dient als Analysenblindprobe. Nach gründlichem Mischen läßt man die Gläser eine halbe Stunde bei Raumtemperatur stehen. Daraufhin wird die Extinktion der Blindprobe gegen Wasser, die Extinktion der Analyse gegen das Biuret-Reagenz gemessen.

Für jede Analysenserie wird ein Standard (Rinderserumalbumin: 6 g/100ml) angesetzt, d.h. das Standardserum wird mit Biuret-Reagenz zusammengegeben und die Extinktion gegen die Extinktion von Biuret gemessen. Die Extinktion der Standardblindprobe wird aus der Extinktion von Standardserum mit Vergleichsreagenz und der Extinktion von Wasser ermittelt.

Die Berechnung der Proteinkonzentration in g% erfolgt unter Verwendung des Standards.

$$c = \frac{Ea - Eab}{Es - Esb} \times 6 \text{ g/100ml}$$

Ea = Extinktion der Analyse

Eab = Extinktion der Analysenblindprobe

Es = Extinktion des Standards

Esb = Extinktion der Standardblindprobe

2.3.1.3. Cholesterinbestimmung

Das Testprinzip besteht darin, daß Cholesterinester und Wasser mittels Cholesterinesterase in Cholesterin und Fettsäuren übergeführt werden. Cholesterin reagiert mit

Sauerstoff in Anwesenheit der Cholesterinoxidase zu Cholestenon und Wasserstoffsuperoxyd(H_2O_2). 2 Moleküle H_2O_2 ergeben mit Phenol und 4-Aminophenazon durch die katalytische Wirkung der Peroxidase 4 Moleküle Wasser und als rosa Farbkomplex 4-(p-Benzochinon-monoimino)-phenazon, der photometrisch gemessen zur Ausgangscholesterinmenge proportional ist(126).

Durchführung der Bestimmung:

In Reagenzgläser werden 2.0 ml der Reagenzlösung gegeben, zusätzlich jeweils 0.02 ml Probe oder Kontrolle. Danach werden die Gläser 10 Minuten bei Zimmertemperatur(20 - 25 °C) bis zur Messung innerhalb von 1 Stunden gegen den Reagenzienleerwert stehen gelassen. Für jede Meßreihe ist eine Reagenzleerwert-Messung durchzuführen.

Die Konzentration(C) des Cholesterins in der Probe berechnet sich im mg/dl wie folgt:

$$C = 853 \times E_o$$

E_o = die Extinktion der Probe gemessen gegen den Reagenzien-Leerwert.

Verdünnungsgrenze: 1000 mg/dl bzw. 25.9 mmol/l mit Natriumchlorid-Lösung(0.9%).

2.3.1.4 Triglyzeridbestimmung

Es handelt sich um eine enzymatische Spaltung der Triglyzeride mit nachfolgender Bestimmung des entstandenen Glycerins(Farbreaktion)(127). Laut Testprinzip werden Triglyride und Wasser zuerst mittels Lipase in Glycerin und Fettsäuren gespalten. Dem Glycerin werden ATP und als Ferment Glycerokinase zugesetzt. Daraus entsteht ADP und

Glyzerin-3-phosphat. Letzteres reagiert mit Sauerstoff in Anwesenheit der Glyzerinphosphatoxidase(GPO) zu Dihydroxyacetonphosphat und Wasserstoffsuperoxyd(H_2O_2). 1 Molekül H_2O_2 ergibt mit 4-Chlorphenol und 4-Amino-phenazon durch die katalytisch Wirkung der Peroxidase(POD) 2 Moleküle Wasser, Salzsäure und als rosa Farbkomplex 4-(p-Benzochinon-monoimono)-phenazon, der photometrisch gemessen zur Ausgangstriglyzeridmenge proportional ist.

Durchführung der Bestimmung:

In Reagenzgläser werden jeweils 0.02 ml Probe und 2.00 ml Reagenzlösung pipettiert. Danach wird der Inhalt der Gläser gut gemischt und 10 Minuten bei Zimmertemperatur (20-25 °C) inkubiert. Innerhalb von 60 Minuten werden Extinktion gegen Reagenzlösung gemessen. Für jede Meßreihe ist eine Reagenz-Leerwert-Messung durchzuführen.

Die Konzentration der Triglyzeride berechnet sich im mg/dl nach folgender Formel:

$$C = 1040 \times \Delta E$$

ΔE = die Extinktion der Probe gemessen gegen den Reagenzleerwert.

Die Verdünnungsgrenze liegt bei 1000 mg/dl bzw. 11.4 mmol/l mit Natriumchlorid-Lösung (0.9%).

2.3.1.5 Phospholipidbestimmung

Das Testprinzip besteht darin, daß Phospholipide und Wasser mittels Phospholipase-D in Phosphatidsäuren und Cholin übergeführt werden. Cholin reagiert mit Sauerstoff und Wasser in Anwesenheit der Cholinoxidase zu Betain und Wasserstoffsuperoxyd(H_2O_2). 2 Moleküle H_2O_2 ergeben mit

Phenol und 4-Aminophenazon durch die katalytische Wirkung der Peroxidase(POD) 4 Moleküle Wasser und als rosa Farbkomplex 4-(p-Benzochinon-mono-imono)-phenazon, der photometrisch gemessen zur Ausgangsphospholipidemenge proportional ist(128).

Durchführung der Bestimmung:

In Reagenzgläser werden jeweils 0.02 ml Probe, Standard und Kontrolle, und dann zusätzlich jeweils 3.00 ml Reagenzlösung pipettiert. Danach werden die Gläser gut gemischt und 20 Minuten bei Zimmertemperatur(20-25 °C) inkubiert. Innerhalb von 2 Stunden werden Extinktionen von Probe, Kontrolle und Standard gegen den Reagenzienleerwert gemessen. Für jede Meßreihe ist eine Reagenzienleerwert- und eine Standard-Messung(Cholinchlorid: 54.1 mg/dl) durchzuführen.

Die Konzentration der Phospholipide in der Probe berechnet sich im mg/dl wie folgt:

$$C = 300 \times \frac{\Delta E_{\text{Probe}}}{\Delta E_{\text{Standard}}} \quad (\text{mg/dl})$$

ΔE_{Probe} = die Extinktion der Probe gemessen gegen den Reagenzien-Leerwert

$\Delta E_{\text{Standard}}$ = die Extinktion der Standard gemessen gegen den Reagenzien-Leerwert

Verdünnungsgrenze:

Die Methode ist bis 1000 mg Phospholipide pro dl bzw. 12.9 mmol/l linear.

2.3.2 Quantifizierung des Gesamtgallensäuregehalts

2.3.2.1 Reagenzien und Geräte

- Konjugierte Gallensäure Komponente System, Fa. Becton Dickinson, Heidelberg

1. Röhrchen, die mit Anti-Gallensäure (Kaninchen) "Solid Phase" beschichtet sind.

2. Gallensäure-Standards: 0, 0.4, 2.0, 6.0, 15, 50 $\mu\text{mol/l}$

- Wasserbad auf $37 \pm 1^\circ\text{C}$, Fa. GFL (Gesellschaft für Labortechnik), Burgwedel.

- Dispensette (5ml), Fa. Rudolf Brand GmbH+CO, Wertheim.

- Gammazintillationszähler (betaszint BF 5000),
Fa. BF-Vertriebs-GmbH, München.

- Destillierte Wasser, der Apotheke des Klinikums Großhadern.

2.3.2.2 Gallensäurebestimmung

Ein Radioimmunoassay für cholyl konjugierte Gallensäure mit einer tritiierten glykocholischen Gallensäure wurde zum ersten Mal 1973 beschrieben (129) und ist seither noch weiter entwickelt worden (130, 131, 132).

Standards oder die Serum- bzw. Aszitesprobe werden in die mit Antikörper beschichteten Röhrchen zusammen mit einer bestimmten Menge des Tracers (^{125}J) bei pH 7.4 gegeben und bei 37°C für 60 Minuten inkubiert. Nach Dekantieren und Waschen der Röhrchen wird die an die Wand gebundene Radioaktivität des Tracers im Gamma-Counter gemessen. Der Assay erfaßt vier konjugierte Gallensäuren (Glykocholsäure, Taurocholsäure, Glycochenodeoxycholsäure und Taurochenodeoxycholsäure). Sekundäre Gallensäuren und unkonjugierte primäre Gallensäuren werden durch den Assay nicht erfaßt.

2.3.3 Quantifizierung des Tumormarkergehalts

2.3.3.1 Reagenzien und Geräte

- Abbott-CEA-RIA monoclonal(1-step), Fa. Abbott, Wiesbaden

1. Kugeln, die mit Anti-CEA(Maus, monoclonal) beschichtet sind.

2. 125J-Anti-CEA (Maus, monoclonal) - Reagenz:

Mindestkonzentration: 0.01µg/ml in Puffer mit Protein-stabilisatoren. Konservierungsmittel: Bakterizid. Radioaktivität: 2.2 µCi/ml(81 KBq/ml).

3. CEA - Standards (Human) in Puffer mit Protein-stabilisatoren: 0, 4, 30, 80 ng/ml.

4. CEA-Kontrolle I und II (Human) in rekalkifiziertem Humanplasma.

*Konservierungsmittel für CEA-Standard, -Kontrolle: Bakterizid und Thiomersal

- Abbott-alpha-Feto,RIABEAD, Fa. Abbott, Wiesbaden.

1. Kugeln, die mit AFP-Antikörper beschichtet sind.

2. 125J-AFP-Antikörper-Reagenz Radioaktivität: maximal 0.65 µCi/ml(24 KBq/ml).

3. AFP-Standards: 0, 3, 10, 35, 150, 700 ng/ml.

4. 0.1 M Borat-Puffer mit Rinderserumalbumin.

*Konservierungsmittel für 125J-AFP-Antikörper-Reagenz und Borat-Puffer: 0.1% Natriumazid

- Abbott-CA-19-9 RIA, Fa. Abbott, Wiesbaden

1. Mit Anti - CA19-9(Maus, Monoclonal) beschichtete Kunststoffkugeln.

2. 125J-Anti-CA19-9(maus, Monoclonal) in Natrium-Citrat-Puffer mit Protein-stabilisation. Mindestkonzentration: 0.01 µg/ml. Maximale Radioaktivität: 0.65 µCi/ml(24.1 KBq/ml). Konservierungsmittel: 0.001% Thiomersal.

3. CA19-9-Stadards(human): 5 - 8, 15, 30, 120 E/ml in normalem Humanserum.

Konservierungsmittel: 0.2% Natriumazid

4. CA19-9 Verdünnungslösung: 11.1 E/ml CA19-9(human) in normalem Humanserum. Konservierungsmittel: 0.2% Natriumazid.

5. CA19-9 Pufferlösung: 50 mM Natriumcitrat.
Konservierungsmittel: 0.001% Thiomersal

6. Positive Kontrolle CA19-9: in normalem Humanserum.
Konservierungsmittel: 0.2% Natriumazid.

- Abbott-CA125-RIA, Fa. Abbott, Wiesbaden.

1. Mit Anti-CA125(Maus, monoclonal) beschichtete Kugeln.

2. 125J - Anti-CA125 (Maus, monoclonal) in Natriumcitratpuffer mit Proteinstabilisatoren und rotem Amarynth-Farbstoff. Mindestkonzentration: 0.01 ug/ml.
Konservierungsmittel: 0.001% Thiomersal.

Radioaktivität: maximal 0.85 μ Ci/ml(31.4 KBq/ml).

3. CA125-Standards(human): 5-8, 30, 80, 200, 500 E/ml in normalem Humanserum.

4. CA125-Verdünnungsmittel: 11.1 E CA125/ml (human) in normalem Humanserum.

5. Positive Kontrolle CA125 in normalem Humanserum.

*Konservierungsmittel für Standards, Verdünnungsmittel und Kontrolle: 0.2% Natriumazid.

- Vorrichtung zur Abgabe von Spülflüssigkeit und Filter des destillierten Wasser: Heidolph Dispenserpumpe MP 24
Fa. Heidolph-Elektro GmbH & Co. KG, Kelheim.

- Absaugevorrichtung zum Waschen der beschichteten Kugeln: Pentawash II Fa. Abbott, North Chicago, U.S.A.

- Vakuumpumpe: Gast-Vacuum Pumpe. Fa. Gast Manufacturing Co., Ltd. England.

- Wasserbad mit thermostatischer Temperaturregelung auf $37 \pm 1^\circ\text{C}$, $45 \pm 1^\circ\text{C}$. Fa. Bender & Hobein GmbH. München-Karlsruhe
- Bohrloch-gammaszintillationszähler(1260 Multigamma II). Fa. LKB Wallac Oy, Turku, Finland
- Computer-Auswertungsvorrichtung(Model 43), Fa. Teleprint GMBH, Eschborn/Frankfurt.
- Probenschüttler (mit 190 ± 10 Upm)(KS 500), Fa. Janke & Kunkel IKA-Werk, Staufen.
- Reaktionsplatten mit Vertiefungen und Teströhrchen. Fa. Abbott, Wiesbaden
- Präzisionspipette mit Einwegspitzen für 20 μl , 50 μl , 100 μl , 200 μl , 300 μl . Fa. Metheler & Hinz GmbH. Hamburg.
- Destilliertes Wasser. der Apotheke des Klinikums Großhadern.

2.3.3.2 CEA-Bestimmung

ABBOTT CEA-RIA Monoclonal ist ein "Solid Phase" Radioimmunoassay, dem das "Sandwich"-Prinzip zugrunde liegt(133). Proben (Patientenproben, Standards oder Kontrollen) werden gleichzeitig mit Kugeln, die mit Anti-CEA beschichtet sind, und mit ^{125}J -Anti-CEA inkubiert. Die "Solid Phase" und die radioaktiv markiertem monoclonalen Antikörper passen jeweils auf unterschiedliche Epitope des CEA-Moleküls. Während der Inkubation wird das CEA an den immobilen Antikörper und an den radioaktiv markierten Antikörper gebunden, so daß ein sandwichähnliches Gebilde entsteht.

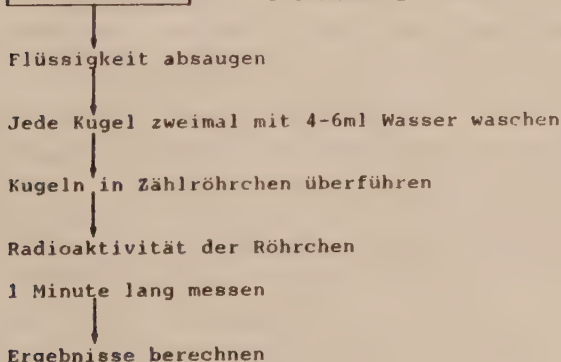
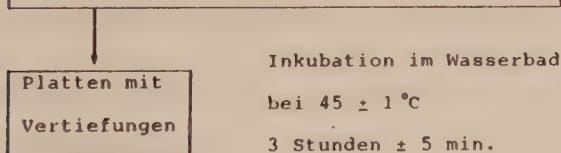
Ungebundenes Material wird durch Waschen der Kugeln entfernt. Die an den Kugeln gebundene Radioaktivität wird

in einem Gammazähler gemessen. Die gebundene Radioaktivität ist innerhalb des Arbeitsbereiches des Tests zur CEA-Konzentration der Proben proportional.

Die Standardkurve wird durch Auftragen der CEA-Konzentration der Standards gegen die gebundene Radioaktivität erstellt. Die CEA-Konzentrationen der Proben und Kontrollen, die zusammen mit den Standards gemessen wurden, können aus der Kurve abgelesen werden

Durchführung:

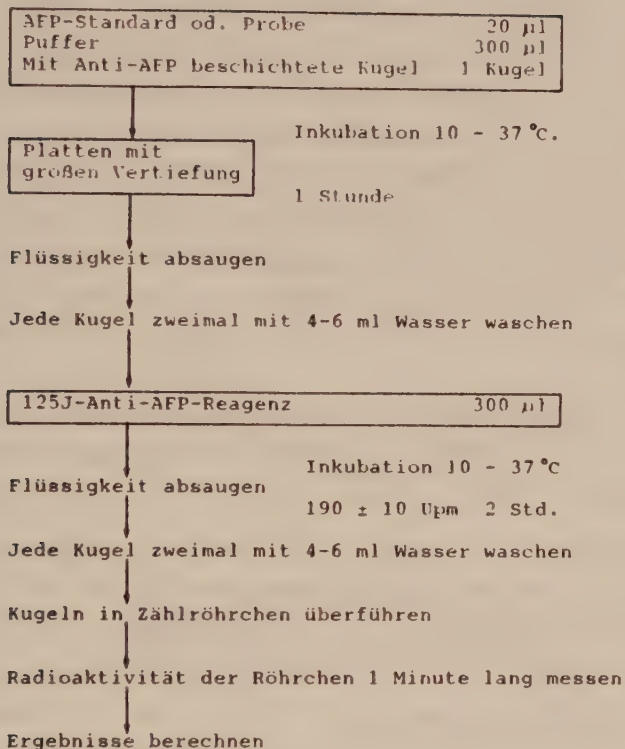
CEA-Standards od. Kontrolle	
od. Probe	50 µl
125J-Anti-CEA	200 µl
mit Anti-CEA beschichtete Kugel	1 Kugel



2.3.3.3 AFP-Bestimmung

Das AFP-RIABEAD-System ist ein Festkörper (solid phase)-Radioimmunoassay, der auf dem "Sandwich"-Prinzip beruht(85). Polytyrokugeln, die mit monoklonalem Antikörper gegen AFP beschichtet sind, werden mit Probenverdünnungspuffer und Proben oder entsprechenden Standards und Kontrollen inkubiert. Während dieser Inkubation wird das in der Probe vorhandene AFP an die Kugeln gebunden. Ungebundenes Material in den Proben wird durch Absaugen der Flüssigkeit und Waschen der Kugeln entfernt. Danach werden die Kugeln mit 125J-Anti-AFP inkubiert. Falls in der Probe AFP vorhanden ist, wird der radioaktiv markierte AFP-Antikörper an das AFP auf den Kugeln gebunden. Ungebundene radioaktiv markierte Antikörper werden beim Waschen der Kugeln durch Absaugen entfernt. Die gebundene Radioaktivität wird durch Messen der Kugeln in einem Gammazählgerät ermittelt. Innerhalb des Standardbereich des Assays ist die gebundene Radioaktivität proportional der Konzentration des AFP in der Probe. Eine Standardkurve entsteht durch Auftragen der AFP-Konzentration der Standards gegen die gebundene Radioaktivität. Die AFP-Konzentration der Proben und Kontrollen, die zusammen mit den Standards laufen, kann aus der Standardkurve abgeleitet werden.

Durchführung:



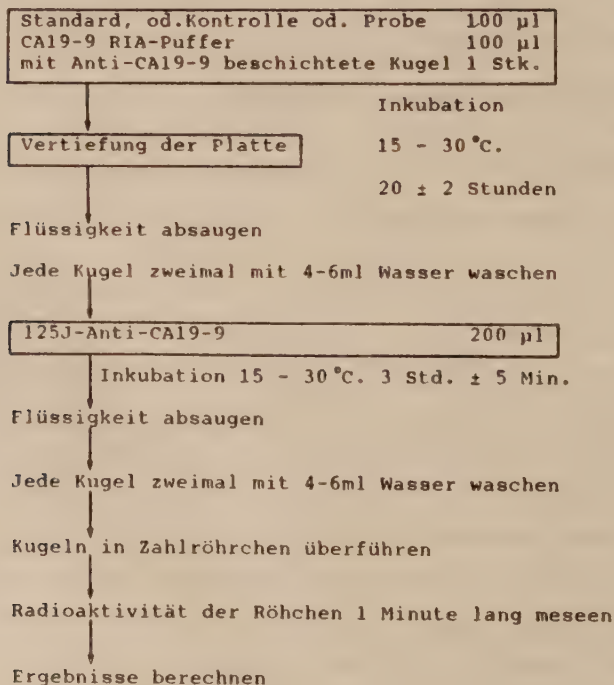
2.3.3.4 CA19-9-Bestimmung

Das ABBOTT CA19-9-RIA-System ist ein "Solid Phase" Radioimmunoassay, dem das "Sandwich"-Prinzip zugrunde liegt(134). Mit Anti-CA19-9 beschichtete Kunststoff-Kugeln werden mit Probenverdünnungspuffer und Probe oder entsprechenden Standards und Kontrollen inkubiert. Während dieser Inkubation wird das in der Probe vorhandene CA19-9 an die Kugeln gebunden. Ungebundenes Material in den Proben wird durch Absaugen der Flüssigkeit und Waschen der Kugeln entfernt. Danach werden die Kugeln mit 125J-Anti-CA19-9 inkubiert. Falls in der Probe CA19-9 vorhanden ist, wird

das radioaktiv markierte Anti-CA19-9 an das CA19-9 auf den Kugeln gebunden. Ungebundene radioaktiv markierte Antikörper werden beim Waschen der Kugeln durch Absaugen entfernt. Die gebundene Radioaktivität wird durch Messung der Kugeln in einem Gamma-szintillationszähler bestimmt. Die gebundene Radioaktivität ist innerhalb des Meßbereichs des Test proportional zur CA19-9-Konzentration den Proben. Durch Auftragen der CA19-9-Konzentration der Standards gegen die gebundene Radioaktivität erhält man eine Standardkurve.

Die CA19-9-Konzentration der Proben und Kontrollen, die zusammen mit den Standards gemessen wurden, können aus der Standardkurve abgelesen werden.

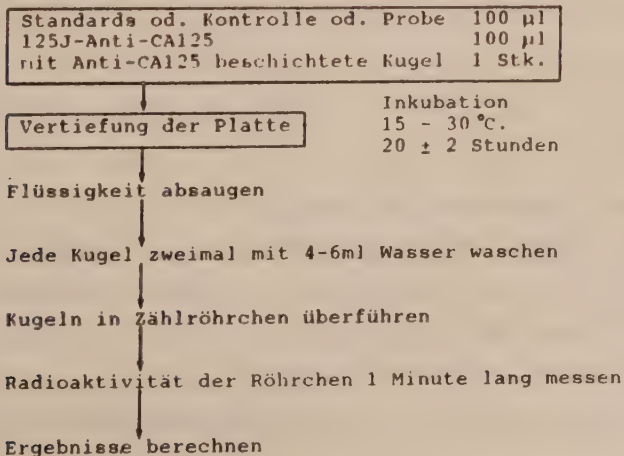
Durchführung:



2.3.3.5 CA125-Bestimmung

Das ABBOTT CA125 RIA-System ist ein simultaner "Solid Phase" Radioimmunoassay, dem das "Sandwich"-Prinzip zugrunde liegt (106). Mit Anti-CA125 beschichtete Kunststoffkugeln werden mit Probe, Standard oder Kontrolle zusammen mit 125J-Anti-CA125 inkubiert. Während dieser Inkubation wird das in der Probe, im Standard oder in der Kontrolle vorhandene CA125 als "Sandwich" zwischen der Solid Phase und dem markierten monoklonalen Antikörper gebunden. Ungebundenes Material in den Proben wird durch Absaugen der Flüssigkeit und Waschen der Kugeln entfernt. Die gebundene Radioaktivität wird durch Messung der Kugeln in einem Gammazintillationszähler bestimmt. Die gebundene Radioaktivität ist innerhalb des Meßbereichs des Tests proportional zur CA125-Konzentration in den Proben. Durch Auftragen der CA125-Konzentration der Standards gegen die gebundene Radioaktivität erhält man eine Standardkurve. Die CA125-Konzentration der Proben und der Kontrolle, die zusammen mit den Standards gemessen wurden, können aus der Standardkurve abgelesen werden.

Durchführung:



2.3.4 Quantifizierung des α_1 -Antitrypsin-, Albumin-, Transferrin-, IgG-, α_2 -Makroglobulin-, IgM- und Fibronektin-gehaltes

2.3.4.1 Reagenz und Geräte

- N/T-Antiserum gegen Human- α_1 -Antitrypsin,
N/T-Antiserum gegen Human-Albumin,
N/T-Antiserum gegen Human-Transferrin,
N/T-Antiserum gegen Human-IgM/ μ -Kette,
N/T-Antiserum gegen Human- α_2 -Makroglobulin,
N/T-Antiserum gegen Human-IgG/ γ -Kette,
N/T-Antiserum gegen Fibronektin
(von Kaninchen) Fa. Behring, München
- N/T-Protein-Kontroll-Serum(human), Fa. Behring, München
- N-Protein-Standard-Serum(human), Fa. Behring, München
- Lipoclean, Fa. Behring, München
- Tween 20, Fa. Serva, Heidelberg
- Natriumchlorid-Lösung(0.9%),
Delta-Pharma GmbH, Pfullingen
- Behring Laser-Nephelometer, Fa. Behring, München
- Einwegküvetten, Fa. Behring, München
- Laborzentrifuge, Fa. Martin Christ, Osterode/Harz.
- Schütteltisch(KS 500), Fa. Janke & Kunkel IKA-Werk,
Staufen.
- Nor-Partigen-Albumin, Fa. Behring, München
- Kontroll-Serum für Nor-Partigen(human), Fa. Behring,
- Standard-Serum für Nor-Partigen, Fa. Behring, München
- Meßprojektor mit 1/10 mm Einteilung für Immunanalysen.
Fa. Behring, München
- Behring-Dispenser 5 μ l, Fa. Behring, München

2.3.4.2 Grundlagen zur Behring Laser-Nephelometrie

Das nephelometrische Meßverfahren hat durch den Einsatz von Laser-Geräten neue Impulse bekommen(135).

Laser(=Light amplification through stimulated Emission of Radiation) bedeutet Lichtverstärkung durch stimulierte Emission von Strahlung. Im Behring Laser-Nephelometer wird ein Gas-Laser verwendet. Die Laser-Gasplasmarröhre enthält ein Helium-Neon-Gemisch. Diese Niederdruckgasentladungsröhre ist mit planparallelen verspiegelten Abschlußfenstern versehen. Durch Stöße zwischen Helium- und Neonatomen wird ein angeregter Energiezustand des Neonatoms erreicht. Beim Übergang auf einen niedrigeren Energiezustand wird Licht einer bestimmten Wellenlänge(632.8 nm) emittiert. Die Selbstverstärkung erfolgt nicht optisch, sondern indirekt elektrisch durch die selbständige Helium-Neon-Glimmentladung.

Auf diese Weise erzielt man intensives, monochromatisches Licht mit geringer Strahldivergenz. Das war eine wichtige Voraussetzung für die Anwendung der Nephelometrie bei immunologischen Messungen.

Nephelometrie-Streulichtmessung

Von der Photometrie sind wir gewohnt, daß die Extinktion gemessen wird, d.h. die Schwächung des Durchlichtes durch Lichtabsorption in der Küvette. Bei der Nephelometrie wird Licht registriert, das durch Streuung an Partikeln diffus im Raum verteilt ist. Je nach Partikelgröße und Wellenlänge ergeben sich charakteristische Formen der Intensitätsverteilung des Streulichts.

Das Grundgerät verfügt über einen leistungsstarken ca. 5 mW He-Ne-Laser. Für die Anregung wird Licht der Wellenlänge 632.8 nm benutzt. Dieses wird an Partikeln - zum Beispiel Antigen-Antikörperkomplexen - in der Meßküvette gestreut. Gemessen wird das intensive Vorwärtsstreulicht in einem definierten Winkelbereich, aus technischen Gründen 5° bis 12°, mit Hilfe einer Siliziumfotodiode.

2.3.4.3 Methodik der Laser-Nephenometrie

Das Testprinzip(135, 136, 137) besteht darin, daß die im menschlichen Serum enthaltenen Proteine in einer immunchemischen Reaktion mit spezifischen Antikörpern Immunkomplexe bilden, deren vorhandene Konzentration durch Streulichtmessung quantitativ erfaßt werden. Die Auswertung erfolgt mittels einer Standardkurve, die mit Hilfe von Standardverdünnungsreihe erstellt worden ist. Die hohe Selektivität der Antigen-Antikörper-Reaktion bietet den Vorteil, daß ein Human-Plasmaprotein auch in komplexen Gemischen neben anderen Komponenten sicher erkannt werden kann.

Hohe Eigentrübung des Untersuchungsmaterials führt vor allem bei photometrischen Messungen und bei nephelometrischen Proteinbestimmungen zu Störungen und falschen Meßresultaten. Deswegen wurden alle Proben in dieser Studie unmittelbar vor der Bestimmung der obengenannten Proteine mit "Lipoclean" geklärt(135). Mit Lipoclean lassen sich die Blindwerte auch stark getrüfter Proben in hohem Maße herabsetzen, ohne daß die Messung von hydrophilen Substanzen in der klinischen- und Proteinchemie beeinflusst wird. 1.5 Teile Untersuchungsmaterial werden mit 1 Teil Lipoclean in einem Reagenzglas zusammen

gegeben und auf einem Schütteltisch 10 bis 15 min geschüttelt. Danach wird in einer Laborzentrifuge ca. 10 min bei 3000 UpM zentrifugiert. Nach der Zentrifugation sind zwei Phasen erkennbar. Die untere besteht aus Lipoclean, während die obere das Patientenmaterial darstellt, das leicht mit einer Pipette abgetrennt werden kann.

Danach wurden das Kontrollserum und die geklärten Proben in folgendem Verhältnis verdünnt. Die Verdünnungen sind so gewählt, daß weit unterhalb des Maximums der Heidelberger-Kurve gearbeitet wird und Meßwerte oberhalb von 20 V (aus technischem Grund) nicht vorkommen.

	Serum	Aszites
1) Fibronektin	1 : 10	1 : 6
2) α_1 -Antitrypsin	1 : 100	1 : 50
3) Transferrin	1 : 100	1 : 50
4) α_2 -Makroglobulin	1 : 100	1 : 50
5) IgM	1 : 100	1 : 50
6) IgG	1 : 500	1 : 250

(mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung)

7) Albumin	1 : 2020	1 : 1010
------------	----------	----------

Albumin liegt im Serum in der höchsten Konzentration verglichen mit anderen Proteinen vor. Bei den anderen Proteinbestimmungen wirkt Albumin als Schutzprotein gegen die Adsorption an Gefäßwänden. Wird Albumin selbst gemessen, ist kein anderer Schutz gegen Gefäßadsorption vorhanden. Dieser Effekt läßt sich durch Zusatz von Tween 20 zu isotonischer Kochsalzlösung beheben (0.15 ml zu 1 L). Deswegen wurde das Untersuchungsmaterial für die Albumin-Bestimmung mit der obengenannten Verdünnungsmittel verdünnt.

Zur Erstellung der Referenzkurve wurde eine geometrische Verdünnungsreihe von N-Protein-Standard-Serum wie folgt erstellt:

1) IgG, Transferrin, α_1 -Antitrypsin, α_2 -Makroglobulin:

1:20, 1:40, 1:80, 1:160, 1:320, 1:640

2) IgM: 1:10, 1:20, 1:40, 1:80, 1:160, 1:320

3) Fibronektin: 1:2,5, 1:5, 1:10, 1:20, 1:40, 1:80

(mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung)

4) Albumin: 1:800, 1:1600, 1:3200, 1:6400, 1:12800

(mit den obengenannten Verdünnungsmittel)

Vor der Durchführung der Bestimmung wurde das Antiserum gegen α_1 -Antitrypsin, Transferrin, IgG, α_2 -Makroglobulin, IgM und Fibronektin mit isotonischer Kochsalzlösung sowie das Antiserum gegen Albumin mit der obengenannten Verdünnungsmittel in Verhältnis von 1:5 verdünnt.

Durchführung:

1) in einer Küvette pipetrieren:

Volumen der Antiserumverdünnung: 200 μ l

Volumen der Proben-, Kontrolle-, Standardverdünnung: 100 μ l

2) Reaktionszeit: 30 Min.

Der Unterschied der Reaktionszeit von Küvette zu Küvette sollte kleiner als 30 Sekunden sein.

3) Messung und Ergebnisse berechnen.

2.3.4.4. Methodik der Immundiffusion für Albuminbestimmung

Testprinzip ist einfache radiale Immundiffusion(138).

Durchführung:

1) Eine geometrische Verdünnungsreihe(1:5, 1:10, 1:20) von Standard-Human-Serum wurde mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung erstellt.

- 2) Kontroll-Serum für Nor-Partigen und Proben wurde mit isotonomischer Natriumchlorid-Lösung zu 1 : 11 (Aszites: 1 : 2 - 5) verdünnt.
- 3) 5 µl des Standard-Human-Serums oder des Kontroll-Serums oder Probe wurde in ein Loch der Nor-Partigen-Immundiffusionsplatte pipetiert.
- 4) Die Platte wurde bei Zimmertemperatur für eine Diffusionszeit von 2 Tagen stengelassen.
- 5) den Durchmesser des Diffusionsrings messen und die Ergebnisse berechnen.

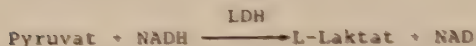
2.3.5 Quantifizierung des Lactat-Dehydrogenase-, α-Amylase- und Pseudocholinesterasegehalts

2.3.5.1. Reagenzien und Geräte

- LDH opt. UV-Test Fa. Boehringer, Mannheim
- α-Amylase Merckotest Fa. Merck, Darmstadt
- Test-Combination Cholinesterase, Fa. Boehringer, Mannheim
- Precinorm E als Qualitätskontrolle im Normbereich für LDH-, α-Amylase- und Cholinesterase-bestimmung.
Fa. Boehringer, Mannheim
- Precipath U als Qualitätskontrolle im pathologischen Bereich für LDH-, α-Amylase- und Cholinesterase-Bestimmung, Fa. Boehringer, Mannheim
- Destilliertes Wasser
der Apotheke des Klinikums Großhadern
- Natriumchlorid-Lösung(0.9%), Delta-Pharma GmbH/Pfullingen
- Filterphotometer Eppendorf und Filter: Hg 365 nm für LDH-Bestimmung; Hg 405 nm für Cholinesterase- und α-Amylase-Bestimmung, Fa. Netheler & GmbH Hamburg
- Vortex-Genie Model K-550-GE, Fa. Bender & Hobein AG, U.S.A.
- Präzisionsküvetten aus Quarzglas (Schichtdicke: 1 cm).

2.3.5.2 Lactat-Dehydrogenasebestimmung

Dieser Kinetische UV-Test beruht auf den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (139). Das Testprinzip besteht darin, daß die LDH die NADH-abhängige Reduktion von Pyruvat zu Lactat und die Bildung von NAD katalysiert.



Das Gleichgewicht liegt weit auf der rechten Seite. Meßgröße ist NADH, die Geschwindigkeit der NADH-Abnahme wird bei 25°C gemessen. Sie ist proportional der LDH-Aktivität.

Normalwerte im Serum sind bei Erwachsene 120 - 240 U/l (25°C) (140).

Durchführung:

Messung gegen Luft (Extinktionabnahme)

in eine Küvette pipettieren	
Reagenzlösung (25°C)	2.5 ml
Probe	0.1 ml
mischen, nach ca. 30 sec Extinktion ablesen und gleichzeitig Stoppuhr starten. Nach genau 1, 2 und 3 min Ablesung wiederholen.	

Aus den Extinktionsdifferenzen pro min (E min) Mittelwert bilden und diesen in die Berechnung einsetzen.

Berechnung: U/l (25°C) = 7647 x ΔE (365 nm/min)

Die Verdünnungsgrenze liegt für die Meßzeit von 3 min bei folgenden Extinktionsdifferenzen: Hg 365 nm ΔE min = 0.050. Hochaktive Proben können sehr niedrige Anfangsextinktionen zeigen, da NADH bereits vor der Messung größtenteils verbraucht ist.

Bei höheren Aktivitäten wird die Probe mit Natriumchlorid-Lösung (0.9%) verdünnt.

2.3.5.3 α -Amylasebestimmung

Das Testprinzip dieses Enzymatischen Farbttests ist folgendes(141):

2-Chlor-4-Nitrophenyl- β , D-maltoheptaosid(C1-PNP-G1)

α -Amylase

$\longrightarrow$ 2-Chlor-4-Nitro-phenyl- β , D-maltosid(C1-PNP-G2)

+ 2-Chlor-4-Nitrophenyl- β , D-maltosid(C1-PNP-G3)

+ 2-Chlor-4-Nitrophenyl- β , D-maltosid(C1-PNP-G4)

C1-PNP-G2+C1-PNP-G3 $\xrightarrow{\alpha\text{-Glucosidase}}$

2-Chlor-4-Nitrophenyl- β ,

D-glucosid(C1-PNP-G3) $\xrightarrow{\beta\text{-glucosidase}}$

2-Chlor-4-Nitrophenol

Die Bildungsgeschwindigkeit von 2-Chlor-4-Nitrophenol wird photometrisch bestimmt und ist der α -Amylase-Aktivität im Probenmaterial direkt proportional.

Normalbereich im Serum ist bei 25°C bis 120 U/l(141).

Durchführung:

Messung gegen Luft(Extinktionsabnahme)

in eine Küvette pipettieren	
Reaktionslösung(25 °C)	1 ml
Probe	0.02 ml
mischen, nach 5 min die Extinktionszunahme jede Minute 3 min lang messen.	

Berechnung: $U/l(25^\circ C) = 4595 \times \Delta E/min.$

Verdünnungsgrenze:

Werden zu Beginn der Messung die nachfolgende Werte bei 25°C ($\Delta E/min$: 0.16, U/l: 735) überschritten, wird die Probe mit physiologischer Natriumchloridlösung(0.9%) verdünnt.

2.3.5.4 Pseudocholinesterasebestimmung

Das Testprinzip(142) dieses kinetischen Tests besteht darin, daß Cholinesterase die Hydrolyse von Butyrylthiocholinjodid zu Butyrat und Thiocholinjodid beschleunigt. DNB(5,5'-Dithiobis-(2-nitro-benzoesäure)) ist ein empfindlicher Indikator für SH-Gruppen. Bei der Umsetzung mit Thiocholin entsteht 2-Nitro-5-mercapto-benzoat, ein gelber Farbstoff. Die Aktivität der Cholinesterase ergibt sich daher aus der Geschwindigkeit der Bildung von 2-Nitro-5-mercapto-benzoat, dessen Farbintensität bei 405 nm optisch verfolgt wird.

Normalbereich im Serum(25°C): 2800-8500 U/L(142).

Durchführung:

Messung gegen Luft(Extinktionszunahme)

in eine Küvette pipettieren	
Puffer-Lösung(25°C)	1.50 ml
Probe	0.01 ml
Substrat-Lösung	0.05 ml
mischen, Extinktion ablesen und gleichzeitig Stoppuhr starten. Nach genau 30, 60 und 90 sec Ablesung wiederholen.	

Aus den Extinktionsdifferenzen pro 30 sec ($\Delta E/30$ sec) Mittelwert bilden und diesen in die Berechnung einsetzen.

Berechnung: $U/l(25^\circ C) = 23460 \times \Delta E_{405nm}/30sec$

Die Verdünnungsgrenze liegt für die Meßzeit 90 sec bei der Extinktionsdifferenz $E/30$ sec = 0.200. Dann wird die Probe mit Natrium-chlorid-Lösung(0.9%) verdünnt.

2.3.6 Zytodiagnostik im Aszites

Die zytologischen Befunde der verschiedenen Peritonealergüsse stammen aus dem pathologischen Institut der LMU München.

Zuerst wird der möglichst frische Ca. 20 ml Aszites 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wird abgossen oder mit einer Pasteurpipette abgehoben. Vom Sediment trägt man auf 3, vorher beschriftete Objektträger, je 1 Tropfen auf. Mit Hilfe der Objektträger wird der Tropfen ausgezogen und trocknen gelassen. Anschließend werden die 3, von jedem Erguß angefertigten Ausstriche, 1 mal nach Papanicolaou und 2 mal nach Giemsa gefärbt. Die auf diese Weise verarbeiteten Präparate werden letztlich gemeinsam von 2 Zytologen beurteilt.

2.3.7 Statistik

Die statistische Beratung erfolgt durch das biomathematische Institut der LMU München.

In dieser Arbeit wurden Median, Spannweite, Mittelwert und Standardabweichung von allen laborchemischen Parameter gegeben, da nicht immer von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte.

Im Student-t-Test (bei einer normalen Verteilung) und Mann-Whitney-Test (bei einer nicht normalen Verteilung) werden die einzelnen Meßwerte beider Patientengruppen - der mit

malignen Grunderkrankungen einerseits und der mit benignen andererseits - gegenüber - gestellt. Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant und ein p-Wert < 0.01 als hoch signifikant bezeichnet.

Zur Beurteilung der diagnostischen Qualität der verschiedenen Parameter werden die Begriffe Sensitivität, Spezifität und Effizienz eingeführt. Unter Spezifität versteht man die Fähigkeit eines Tests, wirklich Gesunde als solche zu erkennen. Sie wird aus dem Verhältnis testnegativer Gesunder zur Gesamtzahl der untersuchten Gesunden berechnet. Sensitivität bezeichnet die Fähigkeit eines Tests, wirklich Kranke als solche zu erkennen. Darüber gibt das Verhältnis testpositiver Kranker zur Gesamtzahl der untersuchten Kranken Auskunft. Die Effizienz als Ausdruck der diagnostischen Leistungsfähigkeit eines Verfahrens quantifiziert den Anteil der insgesamt richtigen, also richtig-kranken und richtig-gesunden an den gesamten Testergebnissen. Speziell in dieser Arbeit sind die "Gesunden", Patienten mit benignem Aszites, die "Kranken" Patienten mit malignem Aszites.

Wir haben noch die ROC(receiver-operator-characteristic)-Kurve eingeführt(143). Damit kann der beste Diskriminationspunkt der einzelnen Parameter für die Differenzierung zwischen benigner und maligner Gruppe festgestellt werden und die diagnostische Qualität der verschiedenen einzelnen als auch kombinierten Parameter besser verglichen werden.

3. Ergebnisse

3.1 Konzentrationen der gemessenen Parameter von den einzelnen Patienten.

Tabelle 1 - 4 stellen die gemessenen Parameter sowie die zytologischen Befunde der Patienten ihren entsprechenden Diagnosen gegenüber(S. 53 - 66).

3.2 Statistische Auswertung der gemessenen Parameter

In Tabelle 5 sind die Minima, Maxima, Median, Mittelwert, Standardabweichung, SEM(Standard error of the mean) und p-wert($p < 0.05$: *, $p < 0.01$: **, $p < 0.001$: ***) der gemessenen Parameter bei den 28 Patienten mit benigner, den 20 Patienten mit maligner Grunderkrankung gegenübergestellt(S. 67 - 69).

3.3 Diagnostische Aussagekraft der gemessenen Parameter

Damit der Unterschied von einzigem Parameter zwischen den Patienten mit benigner und den mit maligner Grunderkrankung in der klinischen Diagnostik verwertet werden kann, muß eine Entscheidungsgrenze festgelegt werden, die potentiell benigne von potentiell malignen Fällen trennt. Die Sensitivität und Spezifität einer Differenzierung hängt gravierend von dieser Entscheidungsgrenze ab.

Um die Diskriminationsfähigkeit der einzelnen Laborparameter zwischen Aszites bei benigner und Aszites bei maligner Grunderkrankung zu ermitteln werden ROC(receiver-operator-characteristic)-Kurven berechnet. Diese sind in den Abbildung 1 - 7 zusammenfassend dargestellt. Anhand dieser ROC(receiver-operator-characteristic)-Kurven werden die geeignetsten Diskriminationspunkt ermittelt, die die höchste Effizienz gewährleisten(S. 70 - 73).

In Tabelle 6 sind die zu errechneten Sensitivitäten, Spezifitäten und Effizienzen der Asziteszytologie und aller gemessenen Laborparameter im Aszites und der gemessenen Parameter im Serum bzw. im Plasma, die sehr hoch signifikant(p -Wert < 0.001) unterschiedlich zwischen den 28 Patienten mit benigner und den 20 Patienten mit maligner Grunderkrankung sind, zusammengefaßt(S. 74 - 75).

Tabelle 1: Asziteszytologie und laborchemische Befunde im Serum(Se) bzw. Plasma(Pl) und Aszites(As) bei 22 Patienten mit Leberzirrhose alkoholischer(a), posthepatitischer(h), primär biliärer(b), gemischter oder unbekannter Ätiologie.

Name	Diagnose	Alter (J.)	Sex	Zytologie	Cholesterin (mg/dl)	
					As	Se
M.E. Leberzirrhose(a)		75	f	negative	3.8	107.0
R.DW Leberzirrhose(a)		71	m	negative	16.0	99.5
L.H. Leberzirrhose(a)		64	m	negative	37.5	113.0
H.R. Leberzirrhose(a)		42	m	negative	61.4	105.6
H.J. Leberzirrhose(a)		51	m	negative	24.3	113.0
H.F. Leberzirrhose(a)		66	m	negative	14.1	74.6
H.R. Leberzirrhose(a)		65	m	negative	2.1	28.2
E.HG Leberzirrhose(a)		66	m	negative	14.9	113.5
W.O. Leberzirrhose(a)		45	m	negative	0.9	126.7
B.M. Leberzirrhose(h)		68	f	negative	2.3	20.7
H.H. Leberzirrhose(h)		59	m	negative	9.8	136.1
N.I. Leberzirrhose(h)		81	m	negative	17.5	125.0
A.H. Leberzirrhose(h)		48	m	negative	10.7	95.5
K.M. Leberzirrhose(b)		54	f	negative	2.3	39.5
M.M. Leberzirrhose(b)		39	f	negative	6.4	61.8
D.I. Leberzirrhose		67	f	negative	2.3	26.0
K.H. Leberzirrhose		75	f	negative	5.1	74.6
S.I. Leberzirrhose		48	m	negative	11.9	64.4
F.I. Leberzirrhose		46	f	negative	26.9	69.5
M.F. Leberzirrhose		78	m	negative	10.2	127.5
R.K. Leberzirrhose		64	m	negative	5.1	123.7
R.S. Leberzirrhose		57	m	negative	64.0	159.5

Tabelle 2: Asziteszytologie und laborchemische Befunde im Serum(Se) bzw. Plasma(Pl) und Aszites(As) bei 6 Patienten mit benigner Grunderkrankung anderer Ursache.

Name	Diagnose	Alter (J.)	Sex	Zytologie	Cholesterin (mg/dl)	
					As	Se
U.H. Ovarial-Überstim.		28	f	negative	24.3	136.5
K.E. Ovarial-Überstim.		28	f	negative	30.7	163.8
R.D. Pankreatitis		42	f	negative	38.0	92.0
H.A. Peritoneal-TBC.		35	m	negative	73.8	72.7
Y.M. Budd-Chiari-Syn.		28	m	negative	82.3	74.2
H.B. SLE.		35	m	negative	58.4	104.1

zu Tabelle 1:

Name	Diagnose	Phospholipid (mg/dl)		Triglyzerid (mg/dl)		Fibronektin (mg/dl)	
		As	Se	As	Se	As	Pl
M.E.	Leberzirrhose(a)	36.3	186.2	40.7	102.4	2.1	27.0
R.DW	Leberzirrhose(a)	23.2	130.3	28.0	41.8	2.6	19.6
L.H.	Leberzirrhose(a)	47.3	171.6	13.0	79.6	5.6	27.8
H.R.	Leberzirrhose(a)	72.8	154.1	40.0	113.4	13.4	31.2
H.J.	Leberzirrhose(a)	40.4	156.0	192.9	87.7	2.2	11.9
H.F.	Leberzirrhose(a)	30.8	118.2	24.4	143.0	1.7	10.7
H.R.	Leberzirrhose(a)	28.4	48.0	3.1	23.9	0.6	5.8
E.HG	Leberzirrhose(a)	34.8	146.0	81.9	63.4	3.0	17.6
W.O.	Leberzirrhose(a)	33.1	229.7	27.0	153.9	0.7	32.9
B.M.	Leberzirrhose(h)	22.7	56.8	10.9	28.6	2.9	13.2
H.H.	Leberzirrhose(h)	23.7	202.0	14.6	178.9	0.9	22.9
N.I.	Leberzirrhose(h)	39.2	152.2	17.0	130.0	0.9	15.6
A.H.	Leberzirrhose(h)	47.3	140.6	228.3	43.2	1.1	8.6
K.M.	Leberzirrhose(b)	11.3	56.0	21.2	67.5	1.8	16.2
M.M.	Leberzirrhose(b)	7.9	125.2	15.6	185.1	1.7	19.1
D.I.	Leberzirrhose	16.0	58.4	16.6	42.3	0.9	9.7
K.H.	Leberzirrhose	28.0	103.1	23.4	35.9	1.5	11.4
S.I.	Leberzirrhose	32.0	114.2	39.0	77.0	1.3	23.2
F.I.	Leberzirrhose	64.0	123.7	38.0	57.7	6.1	12.8
M.F.	Leberzirrhose	37.8	175.0	20.8	66.6	1.4	13.2
R.K.	Leberzirrhose	20.9	165.0	35.4	69.7	1.3	14.0
R.S.	Leberzirrhose	55.4	197.2	32.8	104.5	8.7	27.5

zu Tabelle 2:

Name	Diagnose	Phospholipid (mg/dl)		Triglyzerid (mg/dl)		Fibronektin (mg/dl)	
		As	Se	As	Se	As	Pl
U.H.	Ovarial-Überstim.	40.3	189.5	8.3	135.2	7.7	31.5
R.E.	Ovarial-Überstim.	48.2	200.7	17.7	93.6	12.2	32.9
R.D.	Pankreatitis	46.4	122.3	84.2	105.8	7.4	18.8
H.A.	Peritoneal-TBC.	62.6	113.9	20.0	83.5	15.6	20.0
Y.M.	Budd-Chiari-Syn.	99.0	118.9	230.0	57.7	13.7	24.3
H.B.	SLE.	79.1	209.1	47.8	195.5	12.3	19.0

zu Tabelle 1:

Name	Diagnose	CEA (ng/ml)		CA19-9 (U/ml)		CA12-5 (U/ml)	
		As	Se	As	Se	As	Se
M.E. Leberzirrhose(a)		1.2	9.6	2.7	2.0	302.8	178.4
R.DW Leberzirrhose(a)		1.3	7.6	17.5	69.0	1317.2	1294.1
L.H. Leberzirrhose(a)		1.3	6.3	0.0	0.0	1547.4	281.7
H.R. Leberzirrhose(a)		0.6	1.5	75.4	25.0	455.3	1099.5
H.J. Leberzirrhose(a)		0.3	3.6	0.0	11.5	512.0	782.9
H.F. Leberzirrhose(a)		0.1	2.7	0.0	19.0	526.0	380.0
H.R. Leberzirrhose(a)		0.6	29.3	6.1	15.4	747.7	1333.3
E.HG Leberzirrhose(a)		0.1	1.8	7.6	59.4	4144.0	5060.0
W.O. Leberzirrhose(a)		0.0	9.6	20.2	877.5	369.0	526.0
B.M. Leberzirrhose(h)		0.7	2.4	9.5	38.8	158.6	42.4
H.H. Leberzirrhose(h)		0.1	1.4	3.5	22.5	412.3	115.9
N.I. Leberzirrhose(h)		0.8	6.0	18.8	53.5	761.0	401.4
A.H. Leberzirrhose(h)		0.4	7.7	2.4	25.3	612.0	917.4
K.M. Leberzirrhose(b)		1.0	10.9	6.4	32.1	351.0	298.9
M.M. Leberzirrhose(b)		0.2	2.6	3.4	79.2	481.6	612.7
D.I. Leberzirrhose		0.9	4.0	8.0	69.2	280.4	123.7
K.H. Leberzirrhose		0.4	1.3	4.2	10.1	182.8	290.4
S.I. Leberzirrhose		0.0	2.1	52.2	92.7	2509.9	797.1
F.I. Leberzirrhose		0.2	1.3	14.6	59.0	836.8	579.0
M.F. Leberzirrhose		0.0	2.0	0.0	11.3	1129.0	559.2
R.K. Leberzirrhose		0.7	10.7	0.0	110.9	723.0	2012.0
R.S. Leberzirrhose		1.7	7.1	1.5	25.8	2666.0	1745.0

zu Tabelle 2:

Name	Diagnose	CEA (ng/ml)		CA19-9 (U/ml)		CA12-5 (U/ml)	
		As	Se	As	Se	As	Se
U.H. Ovarial-Überstim.		0.0	0.0	0.0	0.0	464.0	379.0
K.E. Ovarial-Überstim.		0.0	0.0	0.0	4.6	1383.0	1093.0
R.D. Pankreatitis		2.1	3.7	4.8	2.6	2102.6	146.7
H.A. Peritoneal-TBC.		0.0	5.9	0.0	0.0	446.4	314.2
Y.M. Budd-Chiari-Syn.		0.2	0.2	4.2	21.6	448.8	340.3
H.B. SLE.		0.6	1.0	4.8	8.0	501.0	226.0

zu Tabelle 1:

Name	Diagnose	AFP (ng/ml)		LDH (U/L)		α-Amylase (U/L)	
		As	Se	As	Se	As	Se
M.E. Leberzirrhose(a)		0.9	7.7	25.5	270.4	21.3	62.1
R.DW Leberzirrhose(a)		0.7	4.0	55.2	266.2	14.5	49.4
L.H. Leberzirrhose(a)		2.4	5.1	80.3	221.8	47.5	107.2
H.R. Leberzirrhose(a)		2.3	3.2	122.2	210.3	130.2	315.6
H.J. Leberzirrhose(a)		1.2	2.0	122.4	297.0	54.4	129.5
H.F. Leberzirrhose(a)		1.6	2.7	72.7	212.8	39.1	119.5
H.R. Leberzirrhose(a)		6.2	50.2	65.0	573.6	10.0	37.5
E.HG Leberzirrhose(a)		1.5	4.1	63.7	158.0	32.2	126.4
W.O. Leberzirrhose(a)		0.8	2.8	86.7	955.9	16.1	114.9
B.M. Leberzirrhose(h)		0.8	2.9	68.0	260.6	30.6	23.0
H.H. Leberzirrhose(h)		1.3	3.0	42.1	369.6	36.8	123.3
N.I. Leberzirrhose(h)		1.6	3.0	63.7	560.8	46.0	153.2
A.H. Leberzirrhose(h)		1.6	6.0	70.1	215.4	29.9	148.6
K.M. Leberzirrhose(b)		1.3	4.0	46.7	245.0	20.4	63.0
M.M. Leberzirrhose(b)		1.5	4.9	79.0	560.8	49.8	49.0
D.I. Leberzirrhose		2.0	4.3	73.6	273.3	43.4	195.7
K.H. Leberzirrhose		2.4	6.6	67.6	158.0	93.4	307.9
S.I. Leberzirrhose		1.1	3.6	63.7	284.2	54.4	81.2
F.I. Leberzirrhose		2.7	2.5	96.9	229.4	36.0	93.4
M.F. Leberzirrhose		1.6	3.0	56.1	200.0	20.7	80.4
R.K. Leberzirrhose		23.2	206.7	56.1	285.5	26.8	117.2
R.S. Leberzirrhose		2.7	5.7	91.8	171.0	16.1	44.4

zu Tabelle 2:

Name	Diagnose	AFP (ng/ml)		LDH (U/L)		α-Amylase (U/L)	
		As	Se	As	Se	As	Se
U.H. Ovarial-Überstim.		1.9	2.0	100.7	203.0	43.7	70.5
K.E. Ovarial-Überstim.		2.0	2.4	93.0	138.0	36.0	29.1
R.D. Pankreatitis		2.0	2.1	186.0	325.7	3795.1	348.3
H.A. Peritoneal-TBC.		0.8	0.8	560.8	393.7	26.8	34.0
Y.M. Budd-Chiari-Syn.		2.4	4.3	356.8	154.2	84.3	108.0
H.B. SLE.		1.9	2.1	764.7	236.0	89.6	122.5

zu Tabelle 1:

Name	Diagnose	Protein (g/dl)		Albumin (mg/dl)		α_1 -Antitrypsin (mg/dl)	
		As	Se	As	Se	As	Se
M.E.	Leberzirrhose(a)	0.6	5.3	245.0	1868.0	25.2	193.3
R.DW	Leberzirrhose(a)	1.2	7.1	406.2	2055.4	55.0	254.7
L.H.	Leberzirrhose(a)	2.2	5.9	979.7	2646.2	245.0	367.2
H.R.	Leberzirrhose(a)	4.0	6.6	1818.0	2888.6	201.0	336.6
H.J.	Leberzirrhose(a)	1.5	6.9	838.3	2807.8	78.0	284.6
H.F.	Leberzirrhose(a)	1.5	6.6	535.3	2201.8	70.9	269.7
H.R.	Leberzirrhose(a)	0.4	6.1	184.3	2180.0	18.9	199.7
E.HG	Leberzirrhose(a)	2.0	8.2	696.9	2222.0	97.9	318.2
W.O.	Leberzirrhose(a)	0.3	5.8	146.6	1833.2	37.4	426.2
B.M.	Leberzirrhose(h)	0.9	5.2	446.8	2287.4	54.8	264.1
H.H.	Leberzirrhose(h)	0.6	5.5	278.0	2424.0	15.5	138.7
N.I.	Leberzirrhose(h)	1.0	5.5	540.0	2660.0	52.5	239.7
A.H.	Leberzirrhose(h)	0.8	7.7	373.6	3640.0	42.5	308.0
K.M.	Leberzirrhose(b)	0.3	4.4	185.0	2334.2	16.0	168.9
M.M.	Leberzirrhose(b)	0.8	5.8	446.2	2586.9	58.5	348.8
D.I.	Leberzirrhose	0.8	6.2	275.0	2458.1	16.7	139.8
K.H.	Leberzirrhose	1.0	3.8	545.8	2605.8	60.5	279.5
S.I.	Leberzirrhose	1.0	4.8	616.1	2282.6	72.5	300.9
F.I.	Leberzirrhose	3.0	5.1	1818.0	2585.6	204.0	329.3
M.F.	Leberzirrhose	1.1	7.6	522.7	3444.0	58.7	390.9
R.K.	Leberzirrhose	0.7	6.2	239.7	2424.0	36.2	317.1
R.S.	Leberzirrhose	3.7	8.9	1666.5	3333.0	211.7	429.3

zu Tabelle 2:

Name	Diagnose	Protein (g/dl)		Albumin (mg/dl)		α_1 -Antitrypsin (mg/dl)	
		As	Se	As	Se	As	Se
U.H.	Ovarial-Überstim.	4.2	6.6	2853.3	3888.5	318.8	444.4
K.E.	Ovarial-Überstim.	4.3	6.2	2929.0	3676.4	368.7	431.3
R.D.	Pankreatitis	3.2	5.9	1277.0	1472.0	370.2	422.0
H.A.	Peritoneal-TBC.	5.4	6.5	1585.7	1833.2	687.5	834.8
Y.M.	Budd-Chiari-Syn.	3.5	5.7	2348.3	3282.5	222.5	304.0
H.B.	SLE.	2.7	6.6	1999.8	2540.0	382.0	531.3

zu Tabelle 1:

Name	Diagnose	Transferrin (mg/dl)		IgG (mg/dl)		α_2 -Makro- globulin (mg/dl)	
		As	Se	As	Se	As	Se
M.E. Leberzirrhose(a)		17.0	132.2	151.2	1391.2	11.5	140.8
R.DW Leberzirrhose(a)		23.0	103.2	368.5	2446.0	22.6	172.3
L.H. Leberzirrhose(a)		86.5	225.4	440.0	1412.7	36.5	165.2
H.R. Leberzirrhose(a)		255.0	290.7	962.5	1519.8	60.5	173.4
H.J. Leberzirrhose(a)		54.5	238.7	460.0	2371.5	34.5	183.6
H.F. Leberzirrhose(a)		43.4	183.8	595.9	2761.6	24.6	150.0
H.R. Leberzirrhose(a)		8.6	102.0	158.1	2186.7	7.5	147.5
E.HG Leberzirrhose(a)		49.0	185.8	994.8	4402.0	32.1	180.8
W.O. Leberzirrhose(a)		8.1	111.2	48.3	954.6	6.0	222.6
B.M. Leberzirrhose(h)		16.9	85.0	218.5	1698.7	16.3	153.9
H.H. Leberzirrhose(h)		20.3	198.9	94.0	957.4	15.5	165.2
N.I. Leberzirrhose(h)		36.0	180.5	194.6	1050.6	26.0	142.8
A.H. Leberzirrhose(h)		17.8	135.7	260.0	2942.7	9.9	147.9
K.M. Leberzirrhose(b)		13.6	149.3	91.4	1450.7	6.6	141.7
M.M. Leberzirrhose(b)		40.0	228.5	308.1	1838.2	17.3	123.4
D.I. Leberzirrhose		10.5	88.7	154.0	1740.2	9.1	130.2
K.H. Leberzirrhose		39.0	193.8	99.0	430.4	26.5	137.7
S.I. Leberzirrhose		31.0	127.5	172.5	882.3	11.0	100.0
F.I. Leberzirrhose		40.8	58.6	548.3	1040.3	31.6	111.1
M.F. Leberzirrhose		47.4	282.8	221.9	1676.6	10.1	112.1
R.K. Leberzirrhose		23.9	199.0	176.0	1903.9	13.6	204.0
R.S. Leberzirrhose		100.5	223.2	816.0	1919.0	30.6	135.3

zu Tabelle 2:

Name	Diagnose	Transferrin (mg/dl)		IgG (mg/dl)		α_2 -Makro- globulin (mg/dl)	
		As	Se	As	Se	As	Se
U.H. Ovarial-Überstim.		121.9	176.8	397.8	626.2	28.2	146.5
K.E. Ovarial-Überstim.		112.2	171.7	461.6	902.9	27.5	126.3
R.D. Pankreatitis		111.7	150.4	1196.3	1800.9	91.0	163.8
H.A. Peritoneal-TBC.		85.7	102.5	1357.6	1650.0	54.5	97.6
Y.M. Budd-Chiari-Syn.		135.0	200.9	475.0	714.0	42.5	106.1
H.B. SLE.		89.3	167.7	1354.1	1813.0	42.3	85.9

zu Tabelle 1:

Name	Diagnose	IgM (mg/dl)		PchE (U/L)		Gallensäure (μ mol/l)	
		As	Se	As	Se	As	Se
M.E.	Leberzirrhose(a)	23.0	311.4	191.2	1880.3	2.6	17.8
R.DW	Leberzirrhose(a)	17.6	166.6	213.8	990.6	10.0	32.2
L.H.	Leberzirrhose(a)	35.8	160.1	512.2	2175.7	5.0	19.0
H.R.	Leberzirrhose(a)	59.8	149.9	1087.0	2541.5	40.0	71.0
H.J.	Leberzirrhose(a)	89.3	587.8	215.1	1177.0	23.5	55.0
H.F.	Leberzirrhose(a)	25.9	181.4	136.9	649.1	5.5	11.5
H.R.	Leberzirrhose(a)	7.2	141.1	132.9	559.1	2.8	23.0
E.HG	Leberzirrhose(a)	27.2	164.7	285.4	1083.1	12.5	37.0
W.O.	Leberzirrhose(a)	7.9	311.1	121.2	2412.5	11.3	86.0
B.M.	Leberzirrhose(h)	19.3	219.1	134.7	647.3	4.7	20.0
H.H.	Leberzirrhose(h)	33.4	341.7	125.2	1513.2	2.5	26.6
N.I.	Leberzirrhose(h)	37.3	212.7	144.7	3061.6	18.0	16.0
A.H.	Leberzirrhose(h)	26.5	392.7	156.4	1216.0	12.5	44.0
K.M.	Leberzirrhose(b)	9.8	218.2	104.3	634.3	10.2	38.3
M.M.	Leberzirrhose(b)	66.8	413.1	363.6	2811.3	6.0	40.0
D.I.	Leberzirrhose	11.2	158.8	152.1	1212.1	6.2	30.0
K.H.	Leberzirrhose	5.4	40.8	144.7	567.0	2.0	9.2
S.I.	Leberzirrhose	29.6	256.5	391.0	3401.7	5.2	17.0
F.I.	Leberzirrhose	51.8	194.9	383.2	883.7	21.5	26.0
M.F.	Leberzirrhose	17.8	222.2	91.9	1239.5	2.5	5.5
R.K.	Leberzirrhose	18.0	258.6	97.8	762.5	7.4	41.0
R.S.	Leberzirrhose	66.3	249.5	606.1	1908.1	7.0	7.9

zu Tabelle 2:

Name	Diagnose	IgM (mg/dl)		PchE (U/L)		Gallensäure (μ mol/l)	
		As	Se	As	Se	As	Se
U.H.	Ovarial-Überstim.	8.8	127.3	492.7	1192.6	2.9	6.4
K.E.	Ovarial-Überstim.	7.7	49.4	903.2	3034.2	8.8	10.1
R.D.	Pankreatitis	181.5	343.9	247.7	404.1	2.0	3.1
H.A.	Peritoneal-TBC.	91.9	147.0	1806.4	918.6	18.0	12.2
Y.M.	Budd-Chiari-Syn.	46.8	131.1	715.6	1693.1	17.0	25.0
H.B.	SLE.	17.8	36.3	750.7	801.6	10.5	13.8

Tabelle 3: Asziteszytologie und laborchemische Befunde
im Serum(Se) bzw. Plasma(Pl) und Aszites(As)
bei 19 Patienten mit Peritonealkarzinose.

Name	Diagnose	Alter (J.)	Sex	Zytologie	Cholesterin (mg/dl)	
					As	Se
H.H.	Ovarial-Ca	60	f	positive	127.0	57.0
K.A.	Ovarial-Ca	75	f	positive	122.4	123.7
K.M.	Ovarial-Ca	64	f	positive	74.2	175.1
M.G.	Ovarial-Ca	68	f	positive	79.8	169.3
B.E.	Ovarial-Ca	53	f	positive	77.6	153.5
W.E.	Ovarial-Ca	62	f	positive	111.3	128.8
S.L.	Ovarial-Ca	66	f	positive	119.0	/
S.H.	Ovarial-Ca	71	f	positive	153.9	212.5
W.B.	Mamma-Ca	42	f	positive	83.5	155.3
G.R.	Mamma-Ca	42	f	positive	107.5	158.4
G.C.	Mamma-Ca	60	f	negative	102.0	/
S.E.	Magen-Ca	63	f	negative	63.6	116.4
R.A.	Magen-Ca	42	m	positive	101.5	124.8
S.J.	Adeno-Ca	54	f	positive	128.0	194.5
D.J.	Blasen-Ca	66	m	positive	100.2	182.1
M.M.	Nieren-Ca	42	m	positive	47.3	195.8
L.M.	Leber-Ca	73	m	negative	82.3	157.8
W.N.	Leukämie	15	m	negative	79.8	148.3
W.G.	Lymphosarkoma	44	f	negative	68.8	145.4

Tabelle 4: Asziteszytologie und laborchemische Befunde
im Serum(Se) bzw. Plasma(Pl) und Aszites(As) bei
4 Patienten mit Lebermetastasen(LM.) und einem mit
Leberzirrhose(LZ.) und primärem Leberzellkarzinom.

Name	Diagnose	Alter (J.)	Sex	Zytologie	Cholesterin (mg/dl)	
					As	Se
M.V.	Magen-Ca + LM.	52	m	negative	32.4	161.9
S.A.	Magen-Ca + LM.	56	f	negative	51.6	116.2
R.A.	Mamma-Ca + LM.	53	f	positive	87.0	/
A.H.	Mamma-Ca + LM.	33	f	negative	36.7	83.2
B.E.	Leber-Ca + LZ.	54	m	negative	11.9	77.8

zu Tabelle 3:

Name	Diagnose	Phospholipid (mg/dl)		Triglyzerid (mg/dl)		Fibronektin (mg/dl)	
		As	Se	As	Se	As	Pl
H.H.	Ovarial-Ca	143.8	265.2	860.3	114.4	34.3	15.1
K.A.	Ovarial-Ca	102.0	206.1	33.0	168.5	20.4	37.9
K.M.	Ovarial-Ca	60.8	248.2	107.6	270.9	13.7	29.4
M.G.	Ovarial-Ca	81.0	192.0	41.6	142.5	13.3	20.6
B.E.	Ovarial-Ca	83.5	175.5	33.8	84.2	12.5	28.0
W.E.	Ovarial-Ca	94.2	181.1	51.0	117.0	22.0	32.4
S.L.	Ovarial-Ca	104.3	/	40.0	/	18.2	/
S.H.	Ovarial-Ca	119.6	215.7	52.6	99.5	39.7	44.6
W.B.	Mamma-Ca	91.1	211.8	46.3	195.6	28.2	60.3
G.R.	Mamma-Ca	45.8	209.8	19.8	74.4	20.2	31.7
G.C.	Mamma-Ca	86.0	/	50.0	/	39.0	/
S.E.	Magen-Ca	60.4	168.5	31.7	85.3	17.9	34.9
R.A.	Magen-Ca	49.5	158.0	43.0	155.0	42.7	44.5
S.J.	Adeno-Ca	70.5	243.1	67.1	201.2	15.8	38.5
D.J.	Blasen-Ca	86.9	249.6	31.0	185.1	29.4	52.5
M.M.	Nieren-Ca	39.8	216.1	46.3	194.5	16.6	35.0
L.M.	Leber-Ca	88.5	221.0	43.7	173.7	25.6	36.8
W.N.	Leukämie	64.3	187.0	41.2	173.3	17.3	23.4
W.G.	Lymphosarkoma	76.1	188.6	38.5	124.3	16.3	31.6

zu Tabelle 4:

Name	Diagnose	Phospholipid (mg/dl)		Triglyzerid (mg/dl)		Fibronektin (mg/dl)	
		As	Se	As	Se	As	Pl
M.V.	Magen-Ca + LM.	48.0	176.7	54.3	74.4	5.7	30.0
S.A.	Magen-Ca + LM.	51.0	165.0	27.6	136.8	12.3	27.0
R.A.	Mamma-Ca + LM.	86.3	/	45.0	/	21.3	/
A.H.	Mamma-Ca + LM.	51.1	162.2	51.0	196.6	7.7	15.1
B.W.	Leber-Ca + LZ.	24.8	133.6	18.7	135.2	2.0	14.3

zu Tabelle 3:

Name	Diagnose	CEA (ng/ml)		CA19-9 (U/ml)		CA12-5 (U/ml)	
		As	Se	As	Se	As	Se
H.H.	Ovarial-Ca	120.0	4.7	68.4	12.0	7438.0	2738.0
K.A.	Ovarial-Ca	0.0	0.1	34.3	18.2	8100.0	5488.0
K.M.	Ovarial-Ca	0.7	1.0	3.2	16.2	562.0	832.1
M.G.	Ovarial-Ca	0.8	1.3	118.3	22.0	13088.0	2112.1
B.E.	Ovarial-Ca	1.0	2.6	0.0	4.3	7978.0	4724.0
W.E.	Ovarial-Ca	0.0	0.0	170.1	48.6	9061.0	3779.8
S.L.	Ovarial-Ca	23.7	/	28.9	/	10970.0	/
S.H.	Ovarial-Ca	0.7	2.0	86.0	14.8	9244.0	1245.5
W.B.	Mamma-Ca	115.2	42.0	44.9	34.6	1242.0	263.0
G.R.	Mamma-Ca	158.7	4.1	14319.0	278.7	1443.7	250.0
G.C.	Mamma-Ca	8.2	/	4500.0	/	5305.0	/
S.E.	Magen-Ca	14.1	1.2	5.6	1.3	335.0	61.0
R.A.	Magen-Ca	659.8	0.4	1.5	0.0	593.7	47.2
S.J.	Adeno-Ca	0.5	0.5	240.0	104.7	161.0	8854.6
D.J.	Blasen-Ca	184.9	10.7	14291.0	33945.5	3604.9	2313.2
M.M.	Nieren-Ca	0.4	0.4	0.7	3.0	971.3	764.0
L.M.	Leber-Ca	3.6	6.0	77.4	1058.6	2499.4	1005.5
W.N.	Leukämie	0.0	2.1	5.1	4.1	551.7	305.9
W.G.	Lymphosarkoma	0.5	0.7	0.0	0.0	1385.5	684.0

zu Tabelle 4:

Name	Diagnose	CEA (ng/ml)		CA19-9 (U/ml)		CA12-5 (U/ml)	
		As	Se	As	Se	As	Se
M.V.	Magen-Ca + LM.	67.2	99.0	326.0	1547.0	573.0	920.7
S.A.	Magen-Ca + LM.	28.0	3.9	49.1	6.9	585.0	236.0
R.A.	Mamma-Ca + LM.	12.9	/	87.9	/	418.8	/
A.H.	Mamma-Ca + LM.	0.3	0.5	9.2	18.9	1088.7	223.1
B.W.	Leber-Ca + LZ.	6.0	19.4	5.0	188.5	1029.0	958.0

zu Tabelle 3:

Name	Diagnose	AFP (ng/ml)		LDH (U/L)		α-Amylase (U/L)	
		As	Se	As	Se	As	Se
H.H.	Ovarial-Ca	2.0	1.6	934.7	209.6	59.6	78.3
K.A.	Ovarial-Ca	3.2	4.1	275.3	309.7	99.6	92.7
K.M.	Ovarial-Ca	260.8	304.6	739.2	777.5	33.7	49.8
M.G.	Ovarial-Ca	1.3	1.4	1631.4	522.6	29.1	90.4
B.E.	Ovarial-Ca	2.3	2.6	2115.7	212.0	76.6	52.8
W.E.	Ovarial-Ca	2.1	2.7	206.5	130.0	29.1	44.4
S.L.	Ovarial-Ca	3.5	/	828.5	/	56.7	/
S.H.	Ovarial-Ca	0.9	1.7	334.2	793.0	29.8	32.3
W.B.	Mamma-Ca	4.7	5.1	192.6	552.3	94.5	56.2
G.R.	Mamma-Ca	2.6	3.0	242.7	172.1	103.4	124.9
G.C.	Mamma-Ca	4.2	/	225.2	/	34.0	/
R.A.	Magen-Ca	2.9	2.7	713.7	191.2	111.1	134.8
S.E.	Magen-Ca	2.4	3.3	98.0	158.0	26.8	44.4
S.J.	Adeno-Ca	2.0	2.2	318.7	523.8	55.2	94.2
D.J.	Blasen-Ca	2.2	1.9	270.2	372.5	24.5	33.2
M.M.	Nieren-Ca	62.1	80.2	828.5	904.9	52.9	59.0
L.M.	Leber-Ca	4.4	3.5	611.8	375.8	82.7	139.4
W.N.	Leukämie	2.0	1.8	1430.3	835.5	30.6	45.1
W.G.	Lymphosarkoma	2.1	2.5	356.9	752.0	16.9	45.2

zu Tabelle 4:

Name	Diagnose	AFP (ng/ml)		LDH (U/L)		α-Amylase (U/L)	
		As	Se	As	Se	As	Se
M.V.	Magen-Ca + LM.	2.4	3.4	83.6	538.1	91.1	84.2
S.A.	Magen-Ca + LM.	2.4	3.2	229.4	244.8	16.8	24.5
R.A.	Mamma-Ca + LM.	3.5	/	126.2	/	33.0	/
A.H.	Mamma-Ca + LM.	1.4	1.4	777.5	1147.1	294.1	532.3
B.W.	Leber-Ca + LZ.	111.9	540.7	293.1	413.5	19.2	33.2

zu Tabelle 3:

Name	Diagnose	Protein (g/dl)		Albumin (mg/dl)		α -Antitrypsin (mg/dl)	
		As	Se	As	Se	As	Se
H.H.	Ovarial-Ca	4.7	5.3	2060.0	2576.0	342.8	574.7
K.A.	Ovarial-Ca	5.6	7.2	2651.3	2828.0	372.5	440.6
K.M.	Ovarial-Ca	2.8	5.3	1565.5	2373.5	234.5	458.0
M.G.	Ovarial-Ca	4.5	7.1	1774.3	2444.2	265.2	460.6
B.E.	Ovarial-Ca	3.7	5.5	1674.3	2822.0	223.4	339.4
W.E.	Ovarial-Ca	4.7	6.8	2676.5	2969.4	292.7	427.2
S.L.	Ovarial-Ca	4.0	/	2343.2	/	368.5	/
S.H.	Ovarial-Ca	5.5	6.4	2635.0	3680.0	241.7	334.2
W.B.	Mamma-Ca	2.8	6.4	2455.3	2466.4	451.0	510.5
G.R.	Mamma-Ca	3.7	6.4	2929.0	3595.6	211.1	276.7
G.C.	Mamma-Ca	4.2	/	2558.0	/	243.1	/
R.A.	Magen-Ca	5.5	7.0	3206.8	4292.5	350.9	374.5
S.E.	Magen-Ca	4.3	6.7	2201.8	3211.8	264.2	373.7
S.J.	Adeno-Ca	4.1	5.6	2247.3	2949.2	533.3	584.0
D.J.	Blasen-Ca	4.0	6.6	1787.7	2525.0	532.5	714.0
M.M.	Nieren-Ca	3.2	4.8	1287.8	1717.0	540.0	750.7
L.M.	Leber-Ca	4.7	7.0	2418.2	2908.8	249.5	399.0
W.N.	Leukämie	4.4	6.7	3160.0	3948.0	303.3	374.4
W.G.	Lymphosarkoma	3.9	7.3	1929.1	3232.0	380.0	650.4

zu Tabelle 4:

Name	Diagnose	Protein (g/dl)		Albumin (mg/dl)		α -Antitrypsin (mg/dl)	
		As	Se	As	Se	As	Se
M.V.	Magen-Ca + LM.	1.9	6.4	805.5	2577.5	110.6	382.6
S.A.	Magen-Ca + LM.	2.5	5.6	833.3	2323.0	338.5	528.4
R.A.	Mamma-Ca + LM.	4.0	/	2020.0	/	/	/
A.H.	Mamma-Ca + LM.	2.6	4.7	1538.2	2575.5	261.5	360.1
B.W.	Leber-Ca + LZ.	1.1	7.0	300.0*	1787.0	58.2	373.7

zu Tabelle 3:

Name	Diagnose	Transferrin		IgG		α_2 -Makro- globulin	
		(mg/dl)		(mg/dl)		(mg/dl)	
		As	Se	As	Se	As	Se
H.H.	Ovarial-Ca	95.0	175.2	416.5	800.0	44.8	94.1
K.A.	Ovarial-Ca	207.5	232.6	1415.0	1708.5	39.5	120.4
K.M.	Ovarial-Ca	121.0	204.0	517.5	708.9	33.5	100.0
M.G.	Ovarial-Ca	104.6	212.1	1489.2	2646.2	50.5	144.4
B.E.	Ovarial-Ca	136.7	246.1	548.3	1041.8	32.1	70.7
W.E.	Ovarial-Ca	167.3	185.8	1188.3	1454.4	68.3	107.2
S.L.	Ovarial-Ca	150.0	/	625.0	/	47.0	/
S.H.	Ovarial-Ca	86.1	225.3	415.3	1107.5	56.1	131.8
W.B.	Mamma-Ca	185.1	197.5	620.3	841.5	45.1	122.3
G.R.	Mamma-Ca	191.3	193.9	721.7	1060.5	46.4	127.3
G.C.	Mamma-Ca	99.9	/	325.4	/	66.6	/
R.A.	Magen-Ca	224.4	252.5	837.5	984.3	56.5	107.1
S.E.	Magen-Ca	127.5	198.0	828.8	1434.2	91.8	214.1
S.J.	Adeno-Ca	172.9	189.9	420.8	589.1	45.4	121.2
D.J.	Blasen-Ca	122.5	198.9	670.0	948.4	64.0	185.7
M.M.	Nieren-Ca	91.0	127.5	496.9	817.1	38.5	141.8
L.M.	Leber-Ca	173.4	243.4	930.8	1388.8	59.7	151.5
W.N.	Leukämie	159.4	177.9	527.6	738.8	103.6	236.6
W.G.	Lymphosarkoma	122.4	198.0	813.5	1479.7	66.3	160.0

zu Tabelle 4:

Name	Diagnose	Transferrin		IgG		α_2 -Makro- globulin	
		(mg/dl)		(mg/dl)		(mg/dl)	
		As	Se	As	Se	As	Se
M.V.	Magen-Ca + LM.	61.1	196.4	420.8	1705.4	16.2	96.5
S.A.	Magen-Ca + LM.	112.0	295.8	497.5	1065.9	34.5	127.5
R.A.	Mamma-Ca + LM.	/	/	/	/	/	/
A.H.	Mamma-Ca + LM.	51.0	86.7	287.5	545.7	33.8	80.6
B.W.	Leber-ca + LZ.	24.1	104.0	387.5	2924.0	11.7	129.3

zu Tabelle 3:

Name	Diagnose	IgM (mg/dl)		PchE (U/L)		Gallensäure (μ mol/l)	
		As	Se	As	Se	As	Se
H.H.	Ovarial-Ca	60.0	125.0	2272.2	1120.9	1.8	2.1
K.A.	Ovarial-Ca	58.9	111.6	2662.7	5317.6	4.6	5.1
K.M.	Ovarial-Ca	57.5	133.6	1169.1	3440.8	3.0	5.2
M.G.	Ovarial-Ca	38.1	87.9	1024.4	2060.6	5.8	9.2
B.E.	Ovarial-Ca	26.4	58.3	1012.7	2033.2	1.7	2.4
W.E.	Ovarial-Ca	45.4	102.3	1567.9	1857.3	2.7	6.4
S.L.	Ovarial-Ca	57.5	/	1098.7	/	2.5	/
S.H.	Ovarial-Ca	38.5	119.5	3002.0	4483.5	2.4	1.1
W.B.	Mamma-Ca	85.3	133.0	1668.2	3267.1	4.4	4.4
G.R.	Mamma-Ca	57.7	171.7	926.7	1986.3	4.0	2.0
G.C.	Mamma-Ca	32.8	/	2632.7	/	4.0	/
R.A.	Magen-Ca	41.8	81.6	2439.9	3620.7	4.9	3.3
S.E.	Magen-Ca	64.8	135.3	1274.7	3124.1	2.0	12.8
S.J.	Adeno-Ca	13.6	34.7	2025.4	3515.1	2.8	3.6
D.J.	Blasen-Ca	15.3	30.0	875.9	2089.7	2.2	2.7
M.M.	Nieren-Ca	16.8	55.1	680.3	2162.3	6.9	10.0
L.M.	Leber-Ca	54.9	131.3	1321.6	2017.6	3.4	2.6
W.N.	Leukämie	60.3	133.1	1703.0	3093.3	2.3	2.0
W.G.	Lymphosarkoma	22.9	56.0	1298.1	3972.6	2.0	5.3

zu Tabelle 4:

Name	Diagnose	IgM (mg/dl)		PchE (U/L)		Gallensäure (μ mol/l)	
		As	Se	As	Se	As	Se
M.V.	Magen-Ca + LM.	34.9	242.4	651.7	3028.1	4.4	13.3
S.A.	Magen-Ca + LM.	58.5	204.0	355.8	930.6	8.6	23.5
R.A.	Mamma-Ca + LM.	/	/	985.3	/	6.0	/
A.H.	Mamma-Ca + LM.	34.0	83.1	360.6	1286.4	8.9	15.0
B.E.	Leber-Ca + LZ.	27.0	381.8	183.8	1200.4	4.9	27.0

Tabelle 5: Minimum(Min), Maximum(Max), Median(Me), Mittelwert($\bar{x}$), Standardabweichung(SD), SEM, p-Wert(Pw) im Aszites(A) und Serum(S) bzw. Plasma(P) bei benignen(B) und malignen(M) Grunderkrankungen

Parameter		Min	Max	Me	$\bar{x}$	SD	SEM	Pw
Cholesterin (mg/dl)	B	0.9	82.2	14.5	23.5	23.8	4.5	0.000
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	32.4	153.9	81.1	86.5	32.5	7.3	***
	B	20.7	163.8	101.8	94.6	38.4	7.2	0.000
	S	—	—	—	—	—	—	—
	M	57.0	212.5	154.4	148.0	38.0	8.5	***
Triglyzeride (mg/dl)	B	3.1	230.0	25.7	49.0	62.4	11.8	—
	A	—	—	—	—	—	—	0.324
	M	19.8	860.3	43.4	86.1	183.1	41.0	—
	B	23.9	195.5	81.6	91.7	48.0	9.1	0.000
	S	—	—	—	—	—	—	—
	M	74.4	270.9	148.8	148.4	52.2	11.7	***
Phospholipide (mg/dl)	B	7.9	99.0	37.1	40.3	20.9	3.9	0.000
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	39.8	143.8	73.3	75.4	26.8	6.0	***
	B	48.0	229.7	143.3	141.6	49.2	9.3	0.000
	S	—	—	—	—	—	—	—
	M	158.0	265.2	199.1	202.1	31.9	7.1	***
Gallensäure (μ mol/l)	B	2.0	40.0	7.2	9.9	8.5	1.6	0.004
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	1.7	8.9	3.2	3.9	2.2	0.5	**
	B	3.1	86.0	21.5	26.6	19.8	3.7	0.000
	S	—	—	—	—	—	—	—
	M	1.1	23.5	4.8	6.6	5.8	1.3	***
LDH (U/L)	B	25.5	764.7	73.2	129.7	164.7	31.1	0.000
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	83.6	2115.7	345.6	619.5	552.4	123.5	***
	B	138.0	955.9	252.8	301.1	174.8	33.0	0.009
	S	—	—	—	—	—	—	—
	M	130.0	1147.1	449.2	486.1	297.4	66.5	**
α -Amylase (U/L)	B	10.0	3795.1	36.4	176.6	709.7	134.1	—
	A	—	—	—	—	—	—	0.499
	M	16.8	294.1	54.1	67.9	62.0	13.9	—
	B	23.0	348.3	107.6	116.2	84.7	16.0	—
	S	—	—	—	—	—	—	0.408
	M	24.5	532.3	57.6	92.9	108.9	24.4	—

folgend noch Tabelle 5:

Parameter		Min	Max	Me	$\bar{x}$	SD	SEM	Pw
Peh ₂ (U/L)	B	91.9	1806.4	214.5	382.4	385.9	72.9	0.000
	A	---	---	---	---	---	---	---
	M	355.8	3002.0	1286.4	1414.6	750.6	167.8	***
	S	---	---	---	---	---	---	---
CEA (ng/ml)	B	404.1	3401.7	1202.4	1477.6	873.6	165.1	0.000
	A	---	---	---	---	---	---	---
	M	930.6	5317.6	2595.2	2727.4	1153.7	258.0	***
	S	---	---	---	---	---	---	---
CA19-9 (U/ml)	B	0.0	2.1	0.4	0.6	0.6	0.1	0.023
	A	---	---	---	---	---	---	---
	M	0.0	659.8	0.9	67.8	151.5	33.9	*
	S	---	---	---	---	---	---	---
CA12-5 (U/ml)	B	0.0	29.3	3.2	5.1	5.8	1.1	0.373
	A	---	---	---	---	---	---	---
	M	0.0	99.0	1.7	9.2	23.1	5.2	---
	S	---	---	---	---	---	---	---
AFP (ng/ml)	B	0.0	75.4	4.2	9.6	16.7	3.2	---
	A	---	---	---	---	---	---	---
	M	0.0	14319.0	47.0	1492.5	4382.7	980.0	0.08
	S	---	---	---	---	---	---	---
Gesamteiweiß (g/dl)	B	0.0	877.5	23.8	62.4	162.6	30.7	---
	A	---	---	---	---	---	---	---
	M	0.0	33945.5	17.2	1857.0	7563.5	1691.3	0.214
	S	---	---	---	---	---	---	---
Fibronektin (mg/dl)	B	158.6	4144.0	519.0	941.8	917.3	173.4	0.002
	A	---	---	---	---	---	---	---
	M	161.0	13088.0	1313.8	3525.3	3997.2	893.8	**
	S	---	---	---	---	---	---	---
P	B	42.7	5060.0	463.7	783.2	977.9	184.4	0.034
	A	---	---	---	---	---	---	---
	M	47.2	8854.6	876.4	1842.4	2294.6	513.1	*
	S	---	---	---	---	---	---	---
A	B	0.7	23.2	1.6	2.6	4.2	0.8	---
	A	---	---	---	---	---	---	---
	M	0.9	260.8	2.4	18.3	58.6	13.1	0.162
	S	---	---	---	---	---	---	---
B	B	0.8	206.7	3.4	12.6	39.1	7.4	---
	A	---	---	---	---	---	---	---
	M	1.4	304.6	2.7	21.6	68.8	15.4	0.564
	S	---	---	---	---	---	---	---
M	B	0.3	5.4	1.2	1.9	1.5	0.3	0.000
	A	---	---	---	---	---	---	---
	M	1.9	5.6	4.1	4.0	1.1	0.2	***
	S	---	---	---	---	---	---	---
P	B	3.8	8.9	6.2	6.2	1.1	0.2	---
	A	---	---	---	---	---	---	---
	M	4.7	7.3	6.4	6.2	0.8	0.2	0.806
	S	---	---	---	---	---	---	---
F	B	0.6	15.6	2.2	4.7	4.7	0.9	0.000
	A	---	---	---	---	---	---	---
	M	5.7	42.7	17.6	20.6	10.0	2.2	***
	S	---	---	---	---	---	---	---
P	B	5.8	32.9	18.9	19.2	7.9	1.5	0.000
	A	---	---	---	---	---	---	---
	M	15.1	60.3	32.1	33.5	11.3	2.5	***
	S	---	---	---	---	---	---	---

folgend noch Tabelle 5:

Parameter		Min	Max	Me	$\bar{x}$	SD	SEM	Pw
Albumin (mg/dl)	B	146.6	2929.0	542.9	957.0	835.8	158.0	0.000
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	805.5	3206.8	2130.9	2091.8	694.8	155.4	***
	S	—	—	—	—	—	—	—
	B	1472.0	3888.5	2499.1	2587.9	604.2	114.2	—
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	1717.0	4292.5	2825.0	2900.8	616.3	137.8	0.086
	S	—	—	—	—	—	—	—
α_1 -Anti- trypsin (mg/dl)	B	15.5	687.5	65.7	145.7	159.9	30.1	0.000
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	110.6	540.0	298.0	325.0	116.5	26.1	***
	S	—	—	—	—	—	—	—
	B	138.7	834.8	312.6	331.2	138.1	26.1	0.001
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	276.7	750.7	433.9	465.7	131.3	29.4	**
	S	—	—	—	—	—	—	—
Transferrin (mg/dl)	B	8.1	255.0	40.4	58.5	54.3	10.3	0.000
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	51.0	224.4	125.0	135.6	48.1	10.8	***
	S	—	—	—	—	—	—	—
	B	58.6	290.7	174.3	167.7	58.9	11.1	0.034
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	86.7	295.8	198.0	201.9	44.3	9.9	*
	S	—	—	—	—	—	—	—
IgG (mg/dl)	B	48.3	1357.6	338.3	456.3	390.3	73.8	0.027
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	287.5	1489.2	584.3	703.2	335.4	75.0	*
	S	—	—	—	—	—	—	—
	B	430.4	4402.0	1663.3	1660.1	829.7	156.8	0.019
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	545.7	2646.2	1051.2	1153.3	495.6	110.8	*
	S	—	—	—	—	—	—	—
α_2 -Makro- globulin (mg/dl)	B	6.0	91.0	25.3	26.6	19.1	3.6	0.000
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	16.2	103.6	45.9	51.3	20.7	4.6	***
	S	—	—	—	—	—	—	—
	B	85.9	222.6	144.7	145.3	32.1	6.1	—
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	70.7	236.6	124.8	132.0	42.1	9.4	0.223
	S	—	—	—	—	—	—	—
IgM (mg/dl)	B	5.4	181.5	26.2	37.2	37.2	7.0	—
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	13.6	85.3	43.6	44.3	19.3	4.3	0.440
	S	—	—	—	—	—	—	—
	B	36.3	587.8	203.8	221.0	121.1	22.9	0.000
	A	—	—	—	—	—	—	—
	M	30.0	242.4	115.6	111.5	54.2	12.1	***
	S	—	—	—	—	—	—	—

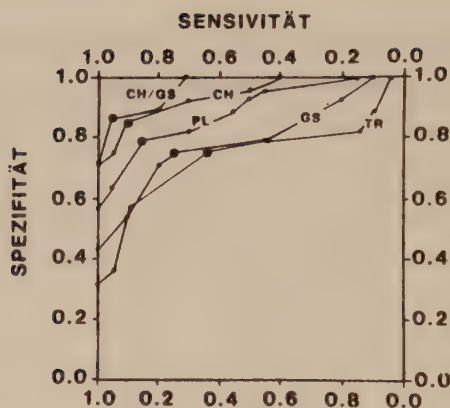


Abb. 1: ROC-Kurve von Cholesterin(CH), Phospholipiden (PL), Triglyzeriden(TR), Gallensäuren(GS) und dem Quotienten von Cholesterin zu Gallensäuren(CH/GS) im Aszites.

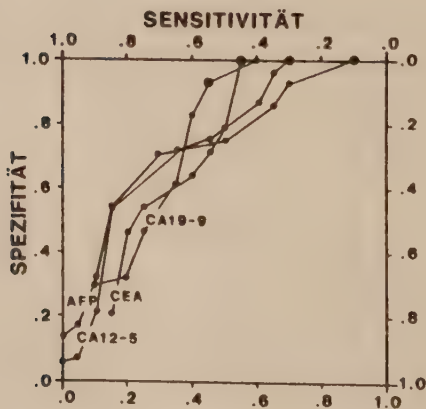


Abb. 2: ROC-Kurve von CEA, CA19-9, CA12-5 und AFP im Aszites.

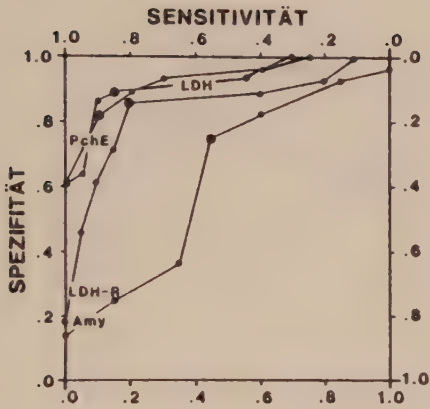


Abb. 3: ROC-Kurve von LDH, Pseudocholinesterase (PchE), α -Amylase (Amy) im Aszites und dem Quotienten von LDH (LDH-R) im Aszites und im Serum.

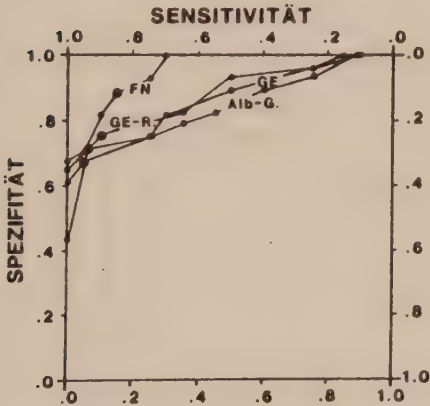


Abb. 4: ROC-Kurve von Fibronektin (FN), Gesamteiweiß (GE) im Aszites und dem Quotienten von Gesamteiweiß im Aszites und Serum (GE-R) sowie dem Gradienten von Albumin im Serum und Aszites (Alb-G).

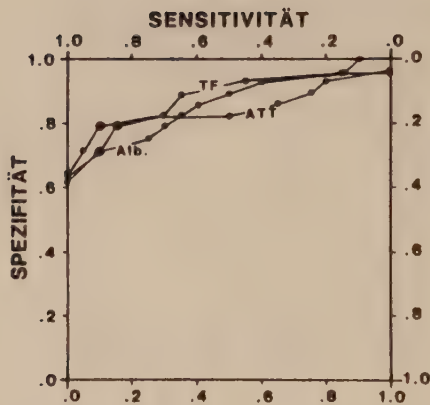


Abb. 5: ROC-Kurve von α_1 -Antitrypsin(ATT), Albumin (Alb) und Transferrin(TF) im Aszites.

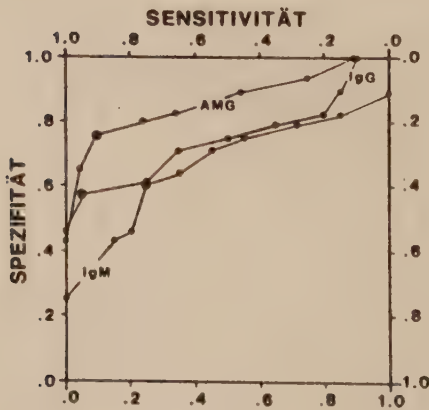


Abb. 6: ROC-Kurve von IgG, α_2 -Makroglobulin(AMG) und IgM im Aszites.

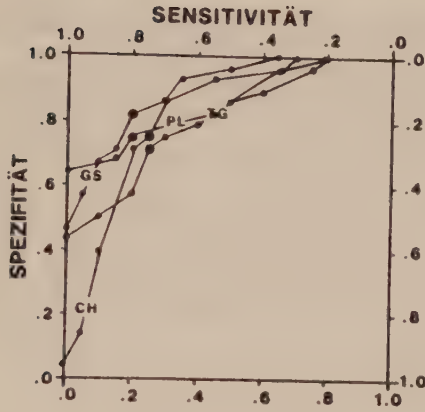


Abb. 7: ROC-Kurve von Cholesterin(CH), Phospholipiden (PL), Triglyzeriden(TR), Gallensäuren(GS) im Serum.

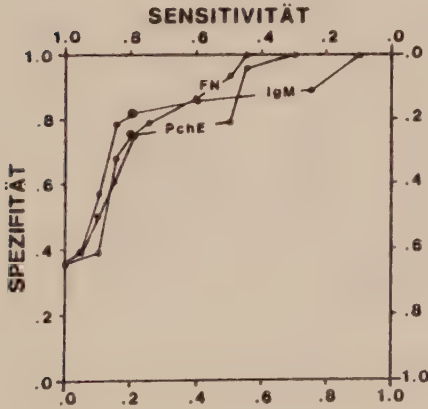


Abb. 8: ROC-Kurve von Pseudocholinesterase(PchE), IgM im Serum und Fibronektin(FN) im Plasma.

Tabelle 6: Sensitivität(Sens.), Spezifität(Spez.) und Effizienz(Effi.) der Asziteszytologie und der gemessenen Laborparameter im Aszites(A) und im Serum(s) bzw. Plasma(P).

Parameter	Effi. %	Sens. %	Spez. %	Grenzwerte
Zytologie(A)	85	65	100	
Effizienz: 90%-85%				
Cholesterin(A) /Gallensäure(A)	90	95	86	5.6
Fibronektin(A)	88	85	89	12.3 mg/dl
Cholesterin(A)	88	90	82	45.0 mg/dl
LDH(A)	88	85	89	200.0 U/L
PchE(A)	85	90	82	650.0 U/L
Effizienz: 84%-80%				
LDH(A/S)	83	80	86	0.6
α_1 -Antitrypsin(A)	83	90	79	223.0 mg/dl
AFP(A/S)	83	95	75	0.6
Albumin(S-A)	81	95	71	1500.0 mg/dl
Gallensäure(S)	81	80	82	10.0 μ mol/l
Phospholipid(A)	81	85	79	49.0 mg/dl
Transferrin(A)	81	85	79	90.0 mg/dl
α_2 -Makroglobulin(A)	81	90	75	33.0 mg/dl
gN(S)	81	80	82	135.0 mg/dl
Gesamtprotein(A/S)	81		75	0.44

folgend noch Tabelle 6:

Parameter	Effi. %	Sens. %	Spez. %	Grenzwerte
Effizienz: 79%-75%				
Gesamteiweiss(A)	79	95	68	2.4 g/dl
Albumin(A)	79	90	71	1280.0 mg/dl
Cholesterin(S)	79	70	86	128.0 mg/dl
Fibronektin(P)	77	80	75	25.0 mg/dl
Phospholipid(S)	77	80	75	175.0 mg/dl
PchE(S)	77	80	75	1950.0 U/L
CEA(A)	77	45	100	2.5 ng/ml
CA19-9(A)	77	55	93	40.0 U/ml
Gallensäure(A)	75	75	75	4.6umol/l
Effizienz: 74%-70%				
IgG(A)	73	95	57	400.0 mg/dl
Triglyzerid(S)	73	75	71	110.0 mg/dl
CA12-5(A)	71	30	100	5000.0 U/ml
Triglyzerid(A)	71	65	75	40.0 mg/dl
Effizienz: <69%				
IgM(A)	67	75	61	30.0 mg/dl
α -Amylase(A)	67	55	75	50.0 U/L
AFP(A)	63	10	100	24.0 ng/dl

4. Diskussion

4.1 Methoden

Alle laborchemische Bestimmungen wurden mit Standardmethoden durchgeführt. Das Gleiche traf für die Herstellung der zytologischen Ausstriche zu. Doppel- und Dreifachbestimmungen, sowie die Verwendung des Kontrollserums im physiologischen und auch pathologischen Bereich dienten der Zuverlässigkeitskontrolle der Testreihen. Einmal aufgetaute Proben wurden nicht wieder tiefgefroren, sondern verworfen. Sämtliche Methoden erwiesen sich als unproblematisch, wobei allerdings die Bestimmungen der Tumormarker sowie der Gallensäuren am aufwendigsten war. Darüberhinaus erforderte die Fibronektinbestimmung sowie die Analyse der Einzelproteine eine Apparatur zur Lasernephelometrie. Im Vergleich dazu können die andere Methode schnell und preisgünstigt durchgeführt werden, da sie kein Speziallabor und keine besondere Ausrichtung benötigen.

Darüberhinaus wurde Albumin in allen Proben auch mit dem radialen Immundiffusion-Method bestimmt, weil für Albuminbestimmung mit Laser-Nephenometrie die Probe ganz hoch(1 : 2020) verdünnt wurden. Die Ergebnisse durch den beiden Methoden korrelierten sich ganz gut($r = 0.98$, $p < 0.01$), das mit dem Literatur(135) übereinstimmt.

4.2. Gesamteiweißgehalt im Aszites und im Serum

In dieser Arbeit ist die Verteilung der Proteinkonzentrationen in gutem Einklang mit der Literatur (26, 27, 29, 30, 33, 34, 35, 37, 38). Im Mittel liegt der Proteingehalt im Aszites bei malignen

Grunderkrankungen über dem benignen (4.0 gegen 1.9 g/dl). Dies drückt sich auch im Median aus, mit 4.1 g% auf der einen und 1.2 g% auf der anderen Seite. Die kritische Grenze wird im Schrifttum unterschiedlich mit 2.0 g%, 2.5 g% bzw. 3.0 g% angegeben (28, 29, 30, 39, 40). Der Entscheidungspunkt, mit dem die beste Effizienz erreicht werden konnte, war in dieser Arbeit 2.4 g/dl. Wie in der ROC-Kurve dargestellt, werden 3 g/dl bei malignem Aszites fünfmal und 2.5 g/dl zweimal unterschritten, d.h. in 25% bzw. 10% der Fälle. Bei diesen beiden Patienten lagen Lebermetastasen vor. Extrem niedrige Werte unter 1.5 g/dl, wie sie bei verschiedenen Zirrhosen vorkommen, wurden allerdings nicht beobachtet. Dem gegenüber befinden sich 68% der benignen Aszitespunkate unter 2.5 g/dl und 75% unter 3.0 g/dl. Drei Patienten mit Leberzirrhose und alle 6 anderen benignen Aszitesproben (1 Pankreatitis, 1 Peritonealtuberkulose, 1 Budd-Chiari-Syndrom, 1 systemischer Lupus Erythematoses und 2 Patientinnen mit ovarieller Überstimulation), also 32%, haben in ihrem Aszites mehr als 2.5 g% Protein. Ein besonderer Nachteil ist dabei, daß Spitzenwerte bis zu 5.4 g% gemessen werden, die somit fast genauso hoch (5.6 g%) sind, wie die Spitzenwerte bei Peritonealkarzinosen. Die Spannweite sind im Großen und Ganzen nicht sehr verschieden. Übereinstimmend mit anderen Beschreibungen (14, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37) ist es deshalb nicht statthaft, auch bei noch so hohem Proteingehalt, eine benigne Grunderkrankung auszuschliessen. Wie in der Literaturübersicht (37) dargestellt, bringt das Verhältnis Proteinkonzentration im Aszites zu der im Serum, nur wenig mehr für die Differentialdiagnose. So erhöht sich die Effizienz nur von 79% auf 81%.

4.3. Phospholipidgehalt im Aszites und im Serum

Im Aszites bei benignen Grunderkrankungen betrug der Bereich der Phospholipide 7.9 mg% - 99.0 mg% (Mittelwert: 40.3 mg%, Median: 37.1 mg%). Deutlich höhere Konzentrationen der Phospholipide fanden sich im Aszites bei malignen Grunderkrankungen mit einem Bereich der Phospholipide von 39.8 mg% - 143.8 mg% (Mittelwert: 75.4 mg%, Median: 73.3 mg%). Dies stimmt mit dem Literatur (40, 114) überein. Bei einem Diskriminationspunkt von 49.0 mg% beträgt die Sensitivität 85% und die Spezifität 79%, d.h. bei benignen Grunderkrankungen waren 6 Fälle (jeweils 1 von Peritoneal-TBC, Budd-Chiari-Syndrom, SLE und 3 mit Leberzirrhose) falsch positiv und bei malignen Grunderkrankungen 3 Fälle falsch negativ, wobei diese keine Lebermetastasen aufwiesen. Bemerkenswerterweise traten äußerst hohe Konzentration über 100 mg% nur bei 3 Patientinnen mit Ovarial-Ca auf, die etwa 1/5 der Patientinnen mit Ovarialkarzinom umfaßten.

Über die diagnostische Bedeutung der Phospholipide im Serum bei Patienten mit Aszites gibt es im Schrifttum keine Publikationen. Bei der Bestimmung der Phospholipide im Serum bei den Patienten mit malignen Grunderkrankungen fand man eine kontinuierliche Verteilung, angefangen bei 39.8 mg% bis 143.8 mg%, wobei sich ein Median von 199.1 mg/dl und ein Mittelwert von 202.1 mg/dl ergaben. Auffälligerweise traten hohe Konzentrationen über 240 mg% nur bei Patienten mit maligner Grunderkrankung auf, in etwa 25% der Fälle, unabhängig von Primärkarzinom der Patienten. Die Phospholipidkonzentration im Serum bei Patienten mit

Aszites mit benignen Grunderkrankungen streuen zwischen 48.0 mg% und 229.7 mg% mit dem Mittelwert von 141.1 mg% und einem Median von 143.3 mg%, die signifikant ($p < 0.001$) niedriger als bei malignen Grunderkrankungen waren. Bei dem Entscheidungspunkt von 175 mg% errechnet sich eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 75%, wobei sich bei benignen Grunderkrankungen 5 Leberzirrhosen, 2 ovarielle Überstimulationen und 1 SLE sowie bei malignen Grunderkrankungen 2 Magen-Ca und 2 Lebermetastase miteinander überlappen.

4.4. Triglyzeridgehalt im Aszites und im Serum

Obwohl sich höhere Konzentrationen der Triglyzeride im Aszites bei malignen Grunderkrankungen als benignen (Median: 43.4 mg% gegen 25.7 mg%) fanden, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kategorien ($p > 0.05$) ermittelt werden. Das stimmt mit der Arbeit von Martin (144) überein. Triglyzeridkonzentrationen von 65% der Patienten bei benignen Grunderkrankungen überstiegen nicht 40.0 mg%. Trotzdem wurden innerhalb der restlichen 35% Werte bis 230 mg% gemessen. Unter der erwähnten 40.0 mg% Grenze fanden sich in der Kategorie maligner Grunderkrankungen 7 Patienten, also 35%. Ein Wert ragt besonders heraus, die 860.3 mg% Triglyzeride, die zu einem chylösen Aszites bei metastasierendem Ovarialkarzinom gehören.

Die Beurteilung der Triglyzeride im Serum bei Patienten mit Aszites hat bisher noch keinen Eingang in die Literatur gefunden. In dieser Studie ist die Triglyzeridkonzentration im Serum bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen mit

einem Mittelwert von 148.4 mg% sehr hoch signifikant (p-Wert 0.001), höher als bei Patienten mit benignen Grunderkrankungen mit einem Mittelwert von 91.7 mg/dl. Aber für die Differentialdiagnose zwischen beiden Gruppen hat die Triglyzeridbestimmung im Serum nur begrenzte Bedeutung, wobei sich bei den besten Diskriminationspunkt von 110.0 mg/dl eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 71% errechnet.

4.5. Cholesterinbestimmung bei Patienten mit Aszites

Von den 28 untersuchten Punktionsflüssigkeiten von Patienten mit benigner Grunderkrankung liegen 23, demnach 82%, unter 45 mg%. Zu den 5 Patienten, die mehr Cholesterin enthalten, zählen 2 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose, 1 Peritoneal-Tbc, 1 SLE, weiterhin 1 Budd-Chiari-Syndrom.

Dem entgegengesetzt fand sich bei 18 der 20 Aszitesproben von Patienten mit malignen Grunderkrankungen, folglich 85%, ein Aszitescholesterin von 45 mg/dl. Der Unterschied zwischen den Gruppen offenbart sich sehr prägnant in den Medianwerten, die mit 14.5 mg% und 81.1 mg% weit auseinander liegen. Zwei Fälle mit Cholesterinwerten 45mg% haben Lebermetastasen, die Asziteszytologie war negativ. Die geringere Cholesterinkonzentration im Aszites könnte man sich dadurch erklären, daß die intrahepatische Metastasierung zu einer portalen Hypertension mit Stauungsaszites geführt hat, ein Aszites, der den Gegebenheiten einer Zirrhose entsprechen würde.

Die Vorteile der Cholesterinmessung gegenüber den anderen Lipidbestimmungen, wie Phospholipide oder Triglyzeride, sowie der Proteinbestimmung sind einmal die geringe Zahl von Überschneidungen zwischen dem zu vergleichenden Krankengut, zum anderen die wenigen Fälle im Übergangsbereich vom benignen zum malignen Aszites, der zwischen 40 mg% und 60 mg% angesetzt werden darf. Unterhalb 40 mg% kann bis auf seltene Ausnahmen ein gutartiger Prozeß für den Aszites verantwortlich gemacht werden, nur noch auf eine Lebermetastasierung muß geachtet werden. Oberhalb 60 mg% besteht dringender Malignomverdacht, wenn seltene Ursachen des Aszites, wie in dieser Studie je 1 Fall von Peritoneal-TBC und Budd-Chiari-Syndrom auszuschließen sind.

Eigene Untersuchungen zur Herkunft des Cholesterins im Aszites(145) und auch die Arbeit von Caselman et al(117), zeigten, daß sowohl bei Patienten mit Leberzirrhose als auch bei Patienten mit Peritonealkarzinose das Aszitescholesterin überwiegend aus dem Plasma stammt. Der Vergleich der Diffusionskoeffizienten in der Untersuchung weist auf eine gesteigerte Plasma-Aszites-Diffusion von HDL(High Density Lipoprotein) und LDL(Low Density Lipoprotein) bei Peritonealkarzinose im Vergleich zur Leberzirrhose als Hauptursache für die unterschiedliche Cholesterinkonzentration im Aszites hin.

4.7 Gallensäuregehalt im Aszites und im Serum

Über Gallensäure-Konzentrationen im Aszites gibt es kaum Literatur. In dieser Studie lag die Gallensäure-Konzentration im Aszites bei benignen

Grunderkrankungen(hauptsächlich Leberzirrhosen) mit einem Mittelwert von 9.9 $\mu\text{mol/l}$ signifikant höher als im Aszites bei malignen Grunderkrankungen mit einem Mittelwert von 3.9 $\mu\text{mol/l}$. Wie in der ROC-Kurve dargestellt, konnte die Gallensäurebestimmung im Aszites bei einem besten Diskriminationspunkt von 4.6 $\mu\text{mol/l}$ eine Sensitivität und Spezifität von 75% erreichen, wobei sich 5 Leberzirrhosen, 1 ovarielle Überstimulation und 1 Pankreatitis sowie 2 Lebermetastasen, sowie 1 Ovarial-Ca, 1 Magen-Ca und 1 Nieren-Ca überlappten. Bemerkenswerterweise erreichte die Gallensäure-Konzentration im Aszites in keinem Fall bei maligner Grunderkrankung 10 $\mu\text{mol/l}$, während bei 12 von 28 untersuchten Aszitesproben bei benigner Grunderkrankung eine Gallensäure-Konzentration von über 10 $\mu\text{mol/l}$ vorlag.

Der Gallensäuregehalt im Serum bei Patienten mit Aszites war bei den benignen Grunderkrankungen mit einem Mittelwert von 26.6 $\mu\text{mol/l}$ signifikant($p < 0.001$) höher als bei malignen Grunderkrankungen mit einem Mittelwert von 6.6 $\mu\text{mol/l}$. Mit einem besten Diskriminationspunkt von 10.0 $\mu\text{mol/l}$ wurde eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 82% erreicht, wobei bei malignen Grunderkrankungen alle 3 Patienten mit Lebermetastasen und 1 Patient mit Magen-Ca erhöhte Werte aufwiesen und 3 Leberzirrhosen sowie jeweils 1 Pankreatitis und 1 ovarielle Überstimulation Werte unter 10 $\mu\text{mol/l}$ aufwiesen. Wenn Leberbeteiligung als Kriterium zu betrachten ist, kann man die 48 Patienten in 2 Gruppen ordnen, bestehend aus 22 Leberzirrhosen, 1 Budd-Chiari-Syndrom und 3 Lebermetastasen sowie 17 Patienten mit Peritonealkarzinose und jeweils 1 mit Peritonealtuberkulose, SLE, Pankreatitis und 2 ovarielle

Überstimulationen. Bei der Gruppe mit Lebererkrankung war der Gallensäuregehalt in 23 von 26 untersuchten Serumproben $>10.0 \mu\text{mol/l}$, also bei 88%, während bei Patienten ohne Lebererkrankung in 20 von 22 untersuchten Serumproben die Gallensäurekonzentration $<10.0 \mu\text{mol/l}$ lag, entsprechend bei 91%. Dieses Ergebnis stimmt mit der Literatur(118, 119, 120, 122, 123, 124) überein. Bemerkenswerterweise war bei 3 Patienten mit Aszites bei Peritoneal-TBC, SLE und Ovarial-Ca der Gallensäuregehalt höher als $10 \mu\text{mol/l}$ wie bei den meisten Lebererkrankungen.

4.7. CEA bei Patienten mit Aszites

Wie in der Literatur(74, 75) dargestellt, ist eine erhöhte CEA-Konzentration im Serum weder auf ein Malignom im Gastrointestinaltrakt noch auf ein Malignom im Allgemeinen spezifisch. In dieser Studie lag bei 17 von den 28 Patienten mit benigner Grunderkrankung der CEA-Gehalt im Serum unter oder gleich wie 4 ng/ml , entsprechend mit dem üblichen Diskriminationspunkt von $2.5 - 5.0 \text{ ng/ml}$ in der Literatur(74, 75, 76), demnach betrug die Spezifität 61%. Zu den restlichen 11 Patienten mit einem CEA-Gehalts im Serum von 4.0 bis 29.3 ng/ml zählten 10 Patienten mit Lebererkrankungen und 1 Patient mit Peritoneal-TBC. Dem entgegengesetzt fand sich bei 6 von 20 Patienten mit malignen Grunderkrankungen, eine CEA-Konzentration von mehr als 4.0 ng/ml bis zu 99.0 ng/ml , entsprechend einer Sensitivität von 30%. Die Unterschied zwischen der benignen und malignen Gruppen war aber nicht signifikant($p > 0.05$).

Wie in der ROC-Kurve gezeigt, war der beste Diskriminationspunkt im Aszites 2.5 ng/ml. Das stimmt mit anderen Literaturangaben(81) überein. Im Vergleich zum Serum steigt die Spezifität der CEA-Bestimmung im Aszites auf 100%, wobei sich die Sensitivität von 30% im Serum auf 45% erhöhte. Die 100% Spezifität von CEA-Bestimmung im Aszites in dieser Studie ist mit der Untersuchung von Mezger vereinbar(81). Aber einige Autoren hatten gezeigt, daß der CEA-Gehalt im entzündlichen Aszites auch etwa erhöht sein kann(86). Die 100% Spezifität der CEA-Bestimmung im Aszites könnte auf methodische Verbesserungen oder auf die geringe Fallzahl von entzündlichen Erkrankungen(nur 1 Peritoneal-TBC und 1 Pankreatitis) zurückzuführen sein. Wenn es die obengenannte erste Ursache wäre, wäre das sicher für die Differentialdiagnostik im Aszites von großer Bedeutung.

4.8. CA19-9-Gehalt im Aszites und im Serum

Obwohl der Median der CA19/9-Konzentration im Aszites bei benignen Grunderkrankungen deutlich niedriger als bei malignen(4.2 gegen 47.0 U/ml) war, war dieser Unterschied nicht signifikant($p > 0.05$). Mit dem besten Diskriminationspunkt von 40 U/ml wurden 11 von 20 Aszitesproben bei maligner Grunderkrankung, also 55%, und 26 von 28 Aszitesprobe bei benigner Grunderkrankung, folglich 93%, richtig diagnostiert, wobei 2 Leberzirrhosen falsch positiv waren und die höhere CA199-Konzentration unabhängig vom Primärkarzinom war. Bemerkenswerterweise erreichte kein Fall im Aszites bei benigner Grunderkrankung 80 U/ml, dagegen 7 von 20 Fällen bei maligner Grunderkrankung, entsprechend 35%.

Die CA199-Konzentration im Serum korrelierte mit der im Aszites bei maligner Grunderkrankung ($r: 0.69$, $p: 0.0008$), aber nicht bei benigner Grunderkrankung ($r: 0.18$, $p: 0.362$).

Für die Differentialdiagnose ist die CA199-Bestimmung sowohl allein im Serum als auch in Kombination mit der im Aszites nicht besser als die Bestimmung im Aszites allein.

4.9. CA12-5-Gehalt im Aszites und im Serum

Zwar bestand ein hoch signifikanter ($p < 0.01$) Unterschied der CA12/5-Konzentration im Aszites zwischen benigner und maligner Grunderkrankung, entsprechend der Literatur (81, 108, 109), er trug jedoch nur wenig für die Differentialdiagnose zwischen beiden Gruppen bei. Obwohl eine 100% Spezifität bei einem Diskriminationspunkt von 5000.0 U/l vorlag, erreichte dabei die Sensitivität nur 30%, wobei nur 6 von 20 untersuchten Aszitesproben bei malignen Grunderkrankungen richtig positiv waren. Nennenswert ist es, daß diese 6 Patienten alle ein Ovarial-Ca aufwiesen, bei insgesamt 7 mit Ovarial-Ca. Das ist sicher von klinischer Bedeutung für die Suche nach einem Primärtumor bei Patienten mit malignem Aszites.

Die CA125-Bestimmung im Serum zeigte auch einen signifikanten ($p < 0.05$) Unterschied zwischen Patienten mit malignen (Median=876.4 U/ml) und mit benignen (Median=463.7 U/ml) Grunderkrankungen. Aber die CA125-Bestimmung im Serum allein oder kombiniert mit der im Aszites brachte keine größere Information für die Differentialdiagnose.

4.10. AFP-Gehalt im Aszites und im Serum

Gleich wie im Serum zeigte die AFP-Bestimmung im Aszites zwischen Patienten mit maligner und benigner Grunderkrankung keinen signifikanten ($p > 0.05$) Unterschied. Bei einem Entscheidungspunkt von 2.0 ng/ml kamen 6 falsche negative und 8 falsche positive Fälle vor, nämlich 7 Leberzirrhosen und 1 Peritoneal-Tbc sowie 3 Ovarial-Ca, 1 Mamma-Ca mit Lebermetastasen, 1 Leukämie und 1 Adenokarzinom, entsprechend einer Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 71%.

Der höchste Wert bei benigner Grunderkrankung war 23.2 ng/dl von einer Leberzirrhose. Wenn dieser Wert bzw. 25 ng/dl als Entscheidungspunkt verwandt wurde, konnten nur 2 Fälle bei maligner Grunderkrankung (1 Ovarial-Ca und 1 Nieren-Ca) richtig diagnostiziert werden.

Bei dem Fall eines primären hepatozellulären Karzinoms war AFP sowohl im Aszites (4.4 ng/ml) als auch im Serum (3.5 ng/ml) nicht sehr hoch. Aber bei dem Patient mit Leberkarzinom und Leberzirrhose war AFP dagegen sowohl im Aszites (111.9 ng/ml) als auch im Serum (540.7 ng/ml) ausgeprägt hoch.

4.11. LDH bei Patienten mit Aszites

Entsprechend der Literatur(55) war die LDH-Konzentration im Aszites bei maligner Grunderkrankung mit einem Median von 345.6 U/l (Spannweite: 83.6 - 2115.7 U/L) sehr hoch signifikant ($p < 0.001$), höher als bei benigner Grunderkrankung mit einem Median von 73.2 U/L (Spannweite: 25.5-764.7 U/L). Bei einem Diskriminationspunkt von 200 U/L

betrug die Sensitivität 85% und die Spezifität 89%. In der benignen Gruppe waren jeweils 1 Patient mit Peritoneal-Tbc, Budd-Chiari-Syndrom und SLE falsch positiv, aber kein einziger Patient mit Leberzirrhose, bei maligner Gruppe jeweils 1 mit Magen-Ca, Mamma-Ca und Lebermetastasen falsch negativ.

Das Verhältnis der LDH Aktivität im Aszites zur Aktivität im Serum war bei 80% der Patienten mit maligner Grunderkrankung über 0.6 und bei 86% der Patienten mit benigner Grunderkrankung unter oder gleich wie 0.6. Dieses Ergebnis zeigte, daß der Quotient der LDH Aktivität im Aszites und im Serum nicht mehr Information für die Differentialdiagnose zwischen beiden Gruppen ergibt.

Nach verschiedenen Autoren ist die diagnostische Fähigkeit der LDH Aktivität-Bestimmung im Aszites sehr unterschiedlich(51, 53, 54, 55). In dieser Studie war die Effizienz der LDH-Bestimmung mit 88% sehr gut. Der Unterschied zu anderen Untersuchungen könnte auch auf der Auswahl des Krankenguts beruhen.

4.12. Pseudocholinesterase(PchE)gehalt im Aszites und im Serum

Entsprechend den Ergebnissen von Koutouras(56) war in dieser Studie die PchE im Aszites bei malignen Grunderkrankungen mit einem Median von 1286.4 U/L sehr hoch signifikant($p < 0.001$) höher als bei benignen Grunderkrankungen mit einem Median von 214.5 U/L. Durch die ROC-Kurve wurde 650 U/L als Diskriminationspunkt festgelegt. Von 28 untersuchten Aszitesproben von Patienten

mit benigner Grunderkrankung waren 23 Fälle unter der obengenannten Grenze, also 82%, wobei nur 1 Fall von 22 Leberzirrhosen darunter war. Und von den 20 untersuchten Aszitesproben bei malignen Grunderkrankungen waren nur 2 Fälle unter dieser Grenze, die beide unter Lebermetastasen litten. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die Pseudocholinesterase-Bestimmung im Aszites ein sehr guter Parameter, zur Unterscheidung zwischen Aszites bei Leberzirrhose und bei Peritonealkarzinose.

Für die Differentialdiagnose bei Patienten mit Aszites war die PchE-Bestimmung im Serum nicht besser als im Aszites, obwohl die PchE Aktivität im Serum bei Patienten mit Aszites bei maligner Grunderkrankung auch sehr hoch signifikant ($p < 0.001$) höher als bei benigner Grunderkrankung war. Bei dem besten Diskriminationspunkt von 1950.0 U/L war die Sensitivität 80% und die Spezifität 75%. Das mittlere Verhältnis der PchE Aktivität im Aszites zu der im Serum waren bei der benignen Gruppe 0.31 und bei der malignen Gruppe 0.56, beide signifikant ($p < 0.05$) unterschiedlich. Deshalb ist die Kombination der PchE Aktivität-Bestimmung im Aszites und im Serum nicht sinnvoller als nur die Bestimmung im Aszites allein.

4. 13 α -Amylase bei Patienten mit Aszites

Wie in der Literatur beschrieben, spricht eine hohe Aktivität der α -Amylase im Aszites für eine Pankreasbeteiligung als ätiologischen Faktor(31). In dieser Studie lag der Mittelwert der α -Amylase Aktivität 53 U/L (Spannweite: 10 - 294 U/L) und der Mittelwert der Verhältnisse der Aszites/Serum-Amylase-Aktivität bei 101

U/L (Spannweite: 23.0 - 315.6 U/L). Der eine Patient mit pankreatischem Aszites hatte eine α -Amylase-Konzentration von 3795 U/L und ein Verhältnis der Aszitesflüssigkeit/Serum-Amylase-Konzentration von 0.09.

Für die Differentialdiagnose im Aszites zwischen benigner und maligner Grunderkrankung ist aber die α -Amylase nicht geeignet. In dieser Studie war der Median der α -Amylase bei Patienten mit benigner und maligner Grunderkrankung sowohl im Aszites (36.4 gegen 54.1 U/L) als auch im Serum (107.6 gegen 57.6), sowie der Quotient der α -Amylase-Konzentration im Aszites zu der im Serum (0.85 gegen 0.80) nicht signifikant ($p > 0.05$) unterschiedlich. Mit einem besten Diskriminationspunkt von 50 U/L konnte die α -Amylase-Bestimmung eine Sensitivität von nur 55% und eine Spezifität von 75% erreichen.

4.14. Fibronektin Gehalt im Aszites und im Serum

Fibonektin als Marker zur Differentialdiagnose zwischen benignem und malignem Aszites ist zunehmend verbreitet (39, 48). In dieser Studie war die Fibronektin-Konzentration im Aszites bei benigner Grunderkrankung mit einem Median von 2.2 mg/dl sehr hoch signifikant ($p < 0.001$) niedriger als bei maligner Grunderkrankung mit einem Median von 17.6 mg/dl, sowie auch im Serum mit einem Median von 18.9 gegen 32.1 mg/dl ($p < 0.001$). Wie in der ROC-Kurve dargestellt, war eine Fibronektin-Konzentration von 12.3 mg/dl der beste Diskriminationspunkt. Für die Differentialdiagnose zwischen Patienten mit benignem und malignem Aszites ist die Fibronektin-Bestimmung im Aszites mit einer Effizienz von 88% besser als die im Plasma mit einer Effizienz von 77%.

Bei den obengenannten Grenzen wurden 25 von 28 untersuchten Aszitesproben bei benigner Grunderkrankung und 17 von 20 untersuchten Aszitesproben bei maligner Grunderkrankung richtig zugeordnet. Die Spezifität betrug 89% und die Sensitivität 85%, wobei sich je 1 Patient mit Leberzirrhose, Peritoneal-Tbc und Budd-Chiari-Syndrom sowie 3 Patienten mit Lebermetastasen überlappten. Vereinbar mit der Literatur(39, 47) ist in dieser Studie die Fibronektin-Bestimmung im Aszites auch ein guter Parameter für die Differentialdiagnose, vor allem zwischen Leberzirrhose und Peritoneal-Karzinose, den beiden häufigsten Ursache des Aszites.

4.15. α_1 -Antitrypsingehalt im Aszites und im Serum

α_1 -Antitrypsin ist ein kleines Protein mit einem Molekulargewicht von 54000, dessen Funktion ein Protease Inhibitor für Elastase, Kollagenase, Chymotrypsin, Trypsin, Kallikrein und Plasmin ist(146). Der mittlere Normalwert der α_1 -Antitrypsin-Konzentration im Serum ist 260 mg/dl (Variationsbreite: 190 - 350 mg/dl). Bei verschiedenen Erkrankungen ist die Konzentrationsveränderung des α_1 -Antitrypsin im Serum nicht spezifisch, z.B. bei entzündlichen Prozessen, Leberschäden und Tumoren vermehrt sich der α_1 -Antitrypsingehalt im Serum. Damit vereinbar war in dieser Studie α_1 -Antitrypsin im Serum bei Patienten sowohl mit benigner als auch mit maligner Grunderkrankung vermehrt (Mittelwert: 331.2 gegen 465.7 mg/dl). Es bestand aber ein signifikanter Unterschied ($p = 0.001$) zwischen beiden Gruppen.

Über α_1 -Antitrypsin im Aszites gibt es kaum Untersuchungen. In dieser Studie war die mittlere α_1 -Antitrypsin-Konzentration im Aszites 224mg/dl (Spannweite: 15.5 - 687.5 mg/dl). Im Aszites bei benigner Grunderkrankung war der α_1 -Antitrypsin-gehalt mit einem Median von 65.7 mg/dl sehr hoch signifikant ($p < 0.001$) niedriger als bei maligner Grunderkrankung mit einem Median von 298.0 mg/dl. Bei dem besten Diskriminationspunkt von 223 mg/dl lag die Sensitivität bei 90% und die Spezifität bei 79%, wobei 2 ovarielle Überstimulationen, jeweils 1 Pankreatitis, Peritoneal-TBC und SLE, aber nur 1 Fall von 22 Leberzirrhosen falsch positiv und 1 Lebermetastase mit 110.6 mg/dl und 1 Ovarial-Ca mit 223.4 mg/dl falsch negativ waren.

4.16. Albumingehalt im Aszites und im Serum

Albumin-Konzentration im Aszites bei benigner Grunderkrankung mit dem Mittelwert von 957 mg/dl war sehr hoch signifikant ($p < 0.001$) niedriger als bei maligner Grunderkrankung mit dem Mittelwert von 2092 mg/dl, während Albumin-Konzentration im Serum in beiden Gruppen nicht signifikant ($p > 0.05$) unterschiedlich war, obwohl die mittlere Konzentration im Aszites bei benigner geringer als bei maligner Erkrankung (2499 gegen 2825 mg/dl) war. Mit dem besten Diskriminationspunkt von 1280.0 mg/dl der Albuminkonzentration im Aszites wurde eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 71% erreicht, wobei 3 Leberzirrhosen und alle 5 von 6 nicht zirrhotischem Aszites bei benigner Grunderkrankung falsch positiv und 2 von 3 Lebermetastasen falsch negativ waren.

Der Albumin-Gradient in dieser Studie war bei maligner Grunderkrankung mit dem Mittelwert von 809 ± 439 mg/dl (Spannweite: 195 - 3266 mg/dl) sehr hoch signifikant ($p < 0.001$) niedriger als bei benigner Grunderkrankung mit Mittelwert von 1631 ± 728 mg/dl (Spannweite: 11 - 1772 mg/dl). Das stimmt mit der Arbeit von Rector und Reynolds(45) überein, in deren Arbeit der Albumin-Gradient im transsudativen Aszites 1600 mg/dl und im exsudativen Aszites 600 mg/dl war.

Für die Differentialdiagnose im Aszites zwischen benigner und maligner Grunderkrankung, wie die ROC-Kurve in dieser Studie zeigt, wurde der beste Diskriminationspunkt des Albumin-Gradienten von 1500 mg/dl festgestellt, wodurch eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 71% erreicht wurde.

4.17. Transferringehalt im Aszites und im Serum

Transferrin ist ein kleines Protein mit einem Molekulargewicht von 76500, dessen Funktion Bindung und Transport von Eisen ist. Der mittlere Normalwert der Transferrin-Konzentration im Serum beträgt 295 mg/dl (Variationsbreite: 200 - 400 mg/dl)(146). Bei Tumoren und Entzündungsprozessen vermindert sich der Transferringehalt im Serum. In dieser Studie verminderte sich Transferrin im Serum bei den beiden Gruppen, wobei Transferrin im Serum bei Patienten mit Aszites bei benignen Grunderkrankungen signifikant ($p < 0.05$) niedriger als bei malignen Grunderkrankungen (Mittelwert: 167.7 gegen 201.9 mg/dl) war. Im Aszites war dieser Unterschied noch deutlicher ($p < 0.001$).

Über die Konzentration des Transferrins im Aszites gibt es kaum Literatur. In dieser Studie war der Mittelwert der Transferrin-Konzentration im Aszites bei allen 48 Patienten 90.6 mg/dl, wobei bei benignen Grunderkrankungen der Mittelwert von 58.5 mg/dl sehr hoch signifikant ($p < 0.001$) niedriger als bei malignen Grunderkrankungen (Mittelwert: 135.6 mg/dl) war. Im Serum bestand ein geringerer, aber noch signifikanter ($p < 0.05$) Unterschied der Konzentration des Transferrins zwischen Patienten mit benignen und malignen Grunderkrankungen. Daher hatte die Transferrin-Bestimmung im Aszites für die Differentialdiagnose zwischen benigner und maligner Grunderkrankung mehr Bedeutung als die im Serum.

Mit einem besten Diskriminationspunkt von 90.0 mg/dl errechnete sich eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 79%, wobei die Transferrin-Konzentration im Aszites bei benignen Grunderkrankungen in 6 Fällen über der obengenannten Grenze und bei malignen Grunderkrankungen in 3 Fällen unter der obengenannten Grenze lag. Interessanterweise hatten 20 von 22 Leberzirrhosen und 2 von 3 Lebermetastasen Werte unter 90 mg/dl, dagegen hatten 4 von 6 Patienten bei anderen benignen Grunderkrankungen und nur 15 von 19 Patienten bei Peritonealkarzinosen eine Transferrin-Konzentration über 90 mg/dl. Das deutet darauf hin, daß eine niedrige Transferrin-Konzentration im Aszites häufig bei Lebererkrankungen vorkommt. Dieser Zusammenhang erschien im Serum nicht so deutlich.

4.18. IgG-Gehalt im Aszites und im Serum

IgG ist ein 7S- γ -Globulin mit einem Molekulargewicht von 150000. Der mittlere Normalwert der IgG-Konzentration im Serum ist 1250 mg/dl (Variationsbreite: 800 - 1800 mg/dl) (146). IgG-Erhöhen im Serum zeigen meistens die Spätphase des Verlaufes der Infektionserkrankungen an und bestehen vermehrt beim Übergang in eine chronische Verlaufsform (138). IgG im Serum vermehrt sich auch bei Lebererkrankungen und beim IgG-Myelom, dagegen vermindert sich IgG beim Antikörpermangel-Syndrom und Normus Waldenström, usw. (146).

Es gibt nicht viele Untersuchung des IgG bei Patienten mit Aszites. In der Untersuchung von Lifshitz et al (42) war die IgG-Konzentration im Serum an 56 Patientinnen mit Aszites bei Ovarial-Ca nicht anders als die normale Spannweite bei gesunden Erwachsenen. In unserer Studie lag die IgG-Konzentration im Serum mit einem Mittelwert von 1153.3 mg/dl auch im mittleren Normalwert der IgG-Konzentration im Serum, die jedoch bei Patienten mit Aszites bei maligner Grunderkrankung signifikant ($p < 0.05$) niedriger war als bei Patienten mit Aszites bei benignen Grunderkrankungen war. Im Aszites war die mittlere IgG-Konzentration in unserer Studie 490.3 mg/dl, wobei bei malignen Grunderkrankungen mit einem Mittelwert von 703.2 mg/dl signifikant ($p < 0.05$) höher lag als bei benignen Grunderkrankungen mit einem Mittelwert von 338.3 mg/dl. In der Arbeit von Lifshitz et al (44) war die mittlere IgG-Konzentration im Aszites bei Patientinnen mit Ovarial-Ca 776 mg/dl gut vereinbar mit den in unserer Studie bei malignen Grunderkrankungen ermittelten Werten

Für die Differentialdiagnose zwischen Patienten bei benignen und malignen Grunderkrankungen errechnete sich eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von nur 57% mit einem besten Diskriminationspunkt von 400.0 mg/dl der IgG-Konzentration im Aszites. Die IgG-Konzentration im Aszites war aber nicht abhängig vom Primärtumor, während eine niedrige IgG-Konzentration im Aszites bei Patienten mit benigner Grunderkrankung eher auf eine Leberzirrhose hindeutete. Die IgG-Konzentration im Aszites war bei 19 von 22 Patienten mit Leberzirrhose niedriger als 1000 mg/dl, dagegen hatten alle 6 Patienten mit anderen benignen Erkrankungen eine IgG-Konzentration im Aszites über 1000 mg/dl.

4.19. α_2 -Makroglobulingehalt im Aszites und im Serum

α_2 -Makroglobulin ist ein großes Protein mit einem Molekulargewicht von 725000, dessen Funktion Hemmung und Elimination von Proteinase des extra- und intravaskulären Raumes ist, und die auch ein Inhibitor für Thrombin, Plasmin, Kallikrein, Akrosin, Trypsin usw. ist. Die mittlere α_2 -Makroglobulin-Konzentration im Serum ist ca. 260 mg/dl (Variationsbreite: 150 - 420 mg/dl) (146). Über α_2 -Makroglobulin bei Patienten mit Aszites gibt es kaum Publikationen. In dieser Studie war der Mittelwert der α_2 -Makroglobulin-Konzentration im Serum bei benignen Grunderkrankungen 145.3 mg/dl und bei malignen Grunderkrankungen 132.0 mg/dl, die beide nicht signifikant ($p > 0.05$) unterschiedlich waren. Im Gegensatz zum Serum war die Konzentration von α_2 -Makroglobulin im Aszites zwischen benignen Grunderkrankungen mit einem Mittelwert

von 25.3 mg/dl und malignen Grunderkrankungen mit einem Mittelwert von 45.9 mg/dl sehr hoch signifikant ($p < 0.001$) unterschiedlich. Mit einem besten Diskriminationspunkt von 33.0 mg/dl im Aszites lag eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 75% vor, wobei sich 1 Ovarial-Ca, 1 Lebermetastase und 3 Leberzirrhosen, und je 1 Fall von Pankreatitis, Peritoneal-TBC, Budd-Chiari-Syndrom und SLE miteinander überlappten.

4.20. IgM-Gehalt im Aszites und im Serum

IgM ist ein 19S- γ -Globulin mit einem Molekulargewicht von 971000. IgM-Antikörper sind vorwiegend intravasal zu finden. Ihre Aufgabe in der Immunabwehr besteht primär in der Agglutination der Erreger sowie deren Lyse durch die Aktivierung von Komplement. Der mittlere Normalwert der IgM-Konzentration im Serum ist ca. 143 mg/dl (Variationsbreite: 60 - 280 mg/dl) (146). IgM-Erhöhen zeigen die Frühphase der spezifischen Immunabwehr, auch Primärreaktion genannt, wie z.B. bei Lebererkrankungen und Infektionen, an (138, 146).

In dieser Studie war die IgM-Konzentration im Serum bei Patienten mit Aszites infolge benigner Grunderkrankungen mit einem Mittelwert von 221.0 mg/dl sehr hoch signifikant ($p < 0.001$) höher als bei Patienten mit Aszites aufgrund maligner Grunderkrankungen mit einem Mittelwert von 111.5 mg/dl. Daß die IgM-Konzentration bei benignen Grunderkrankungen noch im Normbereich liegt, aber danach relativ hoch ist, liegt wahrscheinlich daran, daß die Patienten mit Aszites infolge benigner Grunderkrankungen meistens an chronischen Lebererkrankungen oder Entzündungen

leiden. In der Arbeit von Lifshitz et al(42) ist die mittlere IgM-Konzentration im Serum bei 56 Patientinnen mit Ovarial-Ca 81 mg/dl. In dieser Studie entsprach die mittlere IgM-Konzentration bei malignen Erkrankung der mittleren IgM-Konzentration von 105.5 mg/dl bei den 7 Patientinnen mit Ovarial-Ca. Sie war etwas höher als in der Arbeit von Lifshitz et al(42).

Für die Differentialdiagnose bei Patienten mit Aszites zwischen bei benignen und malignen Grunderkrankungen errechnete sich eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 82% mit einem besten Diskriminationspunkt von 135.0 mg/dl der IgM-Konzentration im Serum. Bemerkenswerterweise waren die IgM-Konzentrationen bei 2 von 3 Patienten mit Lebermetastasen deutlich höher als bei anderen malignen Grunderkrankungen, und nur bei 1 von 22 Leberzirrhose lag die IgM-Konzentration unter 140 mg/dl.

IgM-Konzentrationen im Aszites waren aber nicht signifikant unterschiedlich($p > 0.05$) zwischen benignen und malignen Grunderkrankungen.

4.21. Asziteszytologie

Die Zytologie an sich hat in ihren Grundzügen bereits einen ausgedehnten Eingang in dieser Arbeit gefunden. 28 untersuchte Aszitespunktate von den Patienten mit benignen Grunderkrankungen zeigten allesamt ein nicht malignitätsverdächtiges Zellbild. Zu den zytologischen Befunden von 22 Patienten mit malignen Grunderkrankungen läßt sich folgendes sagen: 14 Bewertungen, also 64%, ergeben einen richtigen positiven Befund, die restlichen

36% somit einen falschen negativen. Die Sensitivität verhält sich gemäß den durchschnittlichen Angaben in der Literatur (5, 15, 16, 17, 20, 21). Die zytologischen Befunde im Aszites bei Ovarial-Ca fielen in dieser Studie auf. Alle bewerteten Punktate von Patienten mit Ovarial-Ca sind richtig positiv beschrieben. Bei anderen malignen Grunderkrankungen ist die zytologische Treffsicherheit dagegen deutlich geringer.

4.22. Ergebnisse der gemessenen Parameter bei einem Patient mit primärem Leberzellkarzinom und Leberzirrhose

Die gemessenen Parameter von einem Patient mit einem histologisch gesicherten primären Leber-Ca und Leberzirrhose erfüllte nicht die oben aufgeführten Malignitätskriterien. Er hat seit Jahren unter einer unkomplizierten alkoholischen Leberzirrhose mit Aszites gelitten. Im Leberzylinderpunktat zeigte sich eindeutig ein primäres hepatozelluläres Karzinom und auch eine Leberzirrhose. Unter Umständen kann auch hier eine fehlende peritoneale Affektion für die niedrigen Protein- und Lipidkonzentration verantwortlich sein. Aber im Aszites wies eine hohe Konzentration von CEA und AFP auf ein Malignom hin.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigt, daß weder die Zytologie noch ein einzelner Laborparameter eine vollständige Differenzierung zwischen Patienten mit Aszites bei benigner Grunderkrankung und Patienten mit Aszites bei maligner Grunderkrankung erlaubt. Aufgrund der zum Teil ähnlichen Mechanismen der Aszitesentstehung bei den verschiedenen Erkrankungen konnte das auch nicht erwartet werden. Die beste Diskrimination zwischen diesen beiden Aszitesursachen wurde mit einer Effizienz von 88 % durch die Bestimmung des Fibronektins, des Cholesterins, der LDH sowie der Pseudocholinesterase im Aszites erreicht. Für die Asziteszytologie wurde bei einer Sensitivität von 65 % eine hohe Spezifität von 100 % ermittelt. Für die Bestimmung des CEA im Aszites ergab sich ebenfalls eine sehr hohe Spezifität, nämlich von 100 %, allerdings lag hier die Sensitivität mit 45 % deutlich niedriger. Darüberhinaus zeigt die Betrachtung der Ergebnisse weitere wesentliche Befunde. So wies kein Patient mit einer Leberzirrhose im Aszites einen LDH-Wert über 200 U/l auf und kein Patient mit einem nicht zirrhotischen Aszites bei sonographisch ausgeschlossenen Lebermetastasen hatte ein Gesamtprotein im Aszites unter 2.5 g/dl.

Aufgrund der ermittelten Befunde werden in 5 Abbildungen (S. 101 - 105) verschiedene Strategien zur Abklärung von Patienten mit Aszites vorgestellt, die den Stellenwert der laborchemischen Methoden und der Zytologie im Aszites verdeutlichen sollen. Wesentlich erscheint, daß bereits durch eine einmalige Bestimmung von Protein, Cholesterin, Fibronektin oder der Pseudocholinesterase eine Patientengruppe ohne Peritonealkarzinose zuverlässig

definiert werden kann, die ohne Ausnahme einen unauffälligen zytologischen Befund im Aszites aufweist.

Diese Patientengruppe umfaßt etwa die Hälfte, nämlich 25 von 51 untersuchten Patienten, bei denen der Befund der Asziteszytologie keine zusätzliche Information ergab.

Es wird daher vorgeschlagen, bei einem Patienten mit Aszites zunächst eine diagnostische Punktion vorzunehmen und einen der oben genannten Parameter zu bestimmen. Bei Patienten mit einem Protein unter 2.5 g/dl, einem Cholesterin unter 45 mg/dl oder einer Pseudocholinesterase unter 650 U/l ist eine hepatische Genese des Aszites wahrscheinlich, hier sollte zunächst eine weitere sonographische Abklärung zum Ausschluß von Lebermetastasen durchgeführt werden, eine Asziteszytologie ist bei diesen Patienten entbehrlich.

Liegen dagegen die obengenannten Parameter über diesen Grenzen, ist eine Peritonealkarzinose oder seltener eine entzündliche Erkrankung des Peritoneums als Ursache der Aszitesbildung anzunehmen. Hier kann durch die kombinierte Anwendung der Zytologie und der CEA-Bestimmung eine Peritonealkarzinose mit einer Sensitivität von annähernd 90% erkannt werden. Sind diese beiden Untersuchung nicht diagnostisch weiterführend muß an seltenere Aszitesursachen wie eine Lymphom, eine Leukose, ein Budd-Chiari-Syndrom, eine Pankreatitis oder eine Peritonealtuberkulose gedacht werden. Wesentlich erscheint, daß eine rationelle und effiziente Aszitesdiagnostik durch eine sinnvolle Sequenz der angewandten Methoden erreicht wird, die durch eine bereits anfängliche Kombination mehrerer Methoden nicht verbessert werden kann.

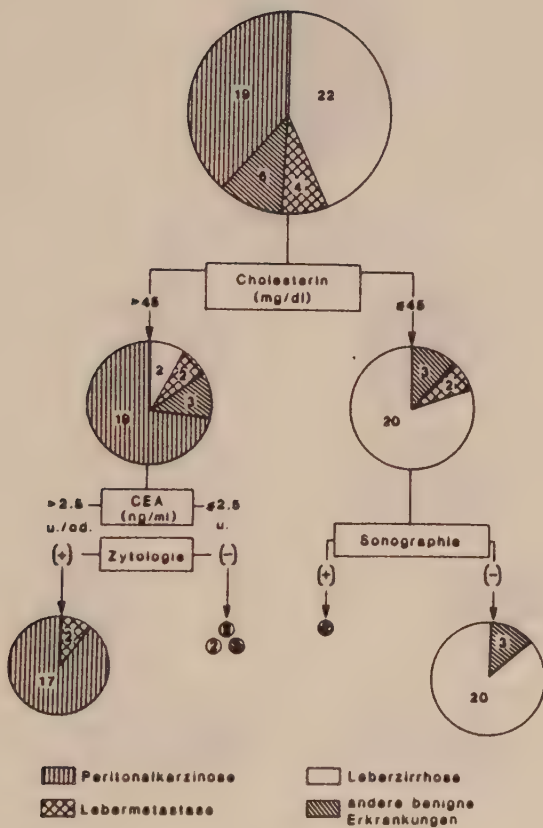


Abb. 9.: Stufendiagnostik bei Patienten mit Aszites ausgehend vom Cholesterin.

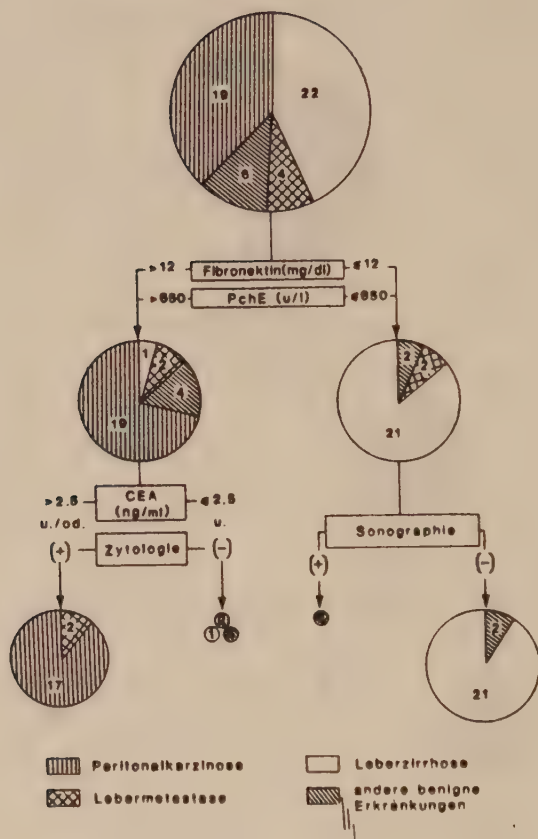


Abb. 10.: Stufendiagnostik bei Patienten mit Aszites ausgehend vom Fibronectin oder Pseudocholinesterase (PchE).

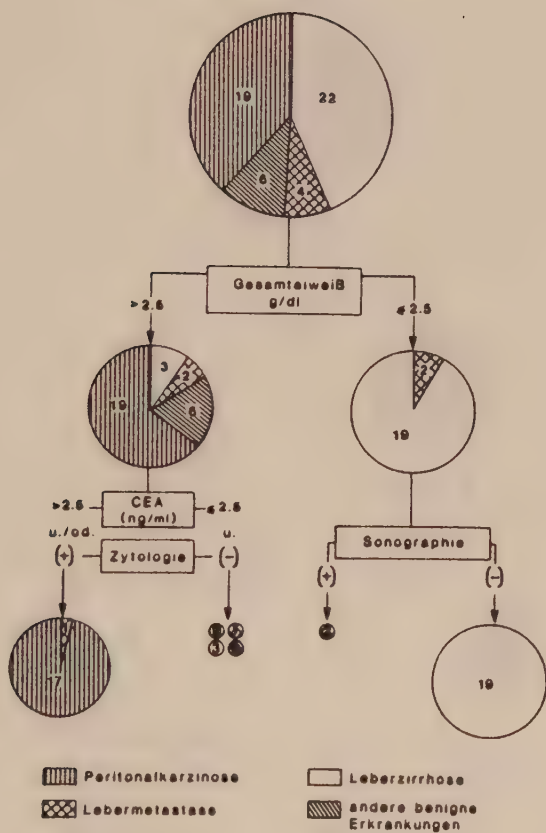


Abb. 11.: Stufendiagnostik bei Patienten mit Aszites ausgehend vom Gesamteiweiß.

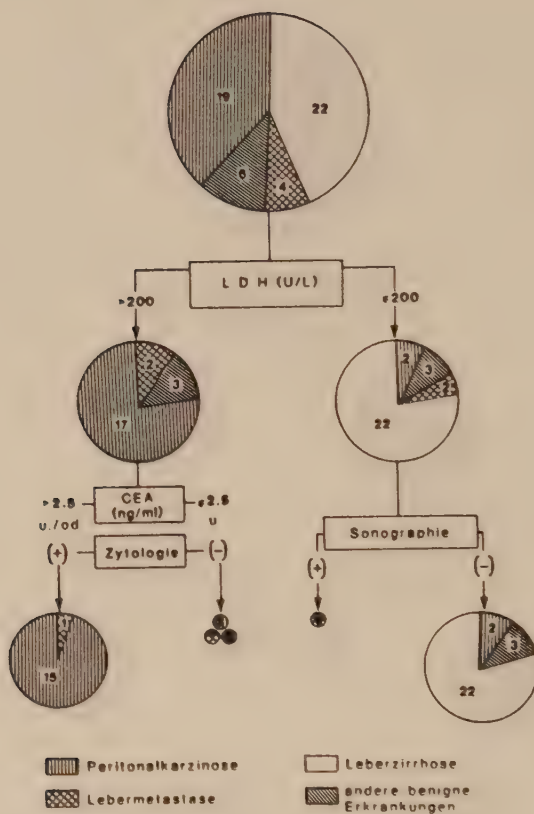


Abb. 12.: Stufendiagnostik bei Patienten mit Aszites ausgehend vom LDH.

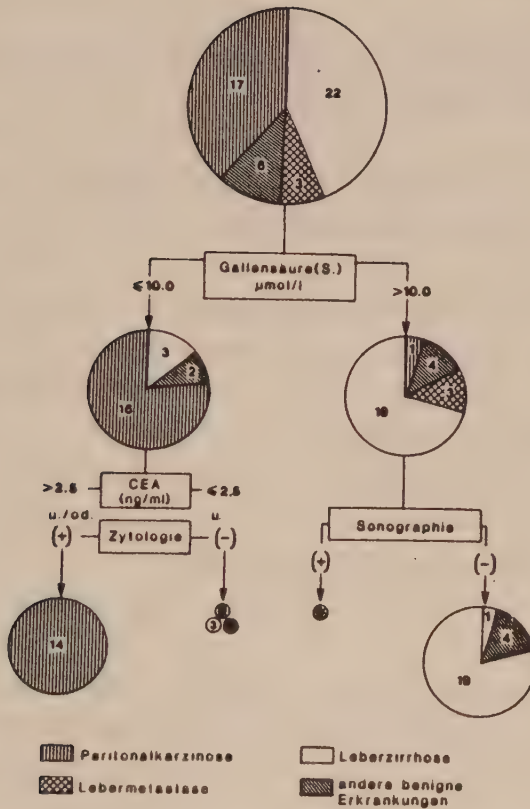


Abb. 13.: Stufendiagnostik bei Patienten mit Aszites ausgehend vom Gallensäure

Literaturverzeichnis

1. Cottier H.:

Pathogenese (Ein Handbuch für die ärztliche Fortbildung), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1980. S. 599-606.

2. Bronkskill M.J., Bush R.S., Eye G.N.:

A quantitative measurement of peritoneal drainage in malignant ascites. Cancer 40: 2375-2380, 1977

3. Heuser L.S., Miller F.N.:

Differential macromolecular leakage from vasculature of tumors. Cancer 57: 461-464, 1986

4. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M., Perruzzi C.A.,

Harvey V.S., Dvorak H.F.:

Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid.

Science 219: 983 - 985, 1983

5. Garrison R.N., Kaelin L.D., Hauser L.S.,

Galloway R.H.:

Malignant Ascites. Clinical and experimental observations. Ann. Surg. 203: 644-651, 1986

6. Cattau E.L., Benjamin S.B., Kunfl T.E., Castell D

D.O.:

The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. J. Amer. med. Ass. 247: 1164-1166, 1982

7. Goldberg B.B., Cleartield H.R., Goodman G.A.,

Marales J.O.:

Ultrasonic determination of ascites. Arch. intern. Med. 131: 217-220, 1973

8. Wójtowicz J., Rzymiski K., Czarnecki R.:
A CT evaluation of intraperitoneal fluid distribution. *Fortschr. Röntgenstr.* 137: 95-99, 1982
9. Edell S.L., Gefter W.B.:
Ultrasonic differentiation of types of ascitic fluid. *Amer. J. Roetgenol.* 133: 111-114, 1979
10. Spak J.
Schema for the differential diagnosis of ascites. *Acta chir. Scan. Supplement* 261: 1, 1960
11. Yam L.T.:
Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effution. *Ann. Intern. med.* 66: 972-982, 1967
12. Light L.W., Erozan Y.S., Ball W.C.:
Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch. Intern. Med.* 132: 854-860, 1973
13. Cardozo P.L.:
Atlas of clinical cytology (cyt. of body cavity effusions). edition medizin, 1976
14. Paddock F.K.:
The diagnostic significance of serous fluids in disease. *N. Eng. J. Med.* 223: 1010-1015, 1940
15. Leuallen E.C., Carr C.Y.:
Pleural effusion: a statistical study of 436 patients. *N. Eng. J. Med.* 252: 79-83, 1955
16. Dines D.E., Pierre R.V., Franzen S.J.:
The value of cells in the pleural fluid in the differential diagnosis. *Mayo. Clin. Proc.* 50: 571-572, 1975
17. Storey D.D., Dines D.E., Coles D.T.:
Pleural effusion: a diagnostic dilemma. *Jama* 236: 2183-2186, 1976

18. Weis K.:

Zur Treffsicherheit der Tumorzelldiagnostik von
Brust- und Bauchhöhlenergüssen. Med. Welt 24/48:
1888-1892, 1973

19. Soendergaard K.:

On the interpretation of atypical cells in pleural
and peritoneal effusion. Acta Cytol. 21: 413-416,
1977

20. Tinney W.S., Olsen A.M.:

The significance of fluid in the pleural space:
a study of 274 cases. J. Thorac. Surg. 14: 248-252,
1945

21. Luse S.A., reagen J.W.:

A histological study of effusions.
Cancer 7: 1155 - 1166, 1954

22. Kuntz E.:

Differentialdiagnose der Pleuraergüsse. anästh.
prax. 9: 129-138, 1974

23. Mezger J., Lamerz R., Arnholdt H., Hahn D.,
Wilmanns W.:

Tumormarker in der Diagnostik von Aszites- und
Pleurapunktaten. Onkologie 9: 11-16, 1986

24. Reuss A.:

Beiträge zur klinischen Beurteilung von Exsudaten
und Transudaten. Deutsch. Arch. Klin. Med.
24: 583, 1879

25. Kuntz E.:

Der Pleuraerguß. Urban & Schwarzenberg, München -
Berlin - Wien (1968)

26. Emmrich R.:

Untersuchung über die Differenzierung von Exsudaten
und Transsudaten. Z. ges. Inn. Med. 19: 8-12, 1964

27. Emmrich R., König S.:

Über die Differenzierung von Exsudat und Transsudat. Med. Klin. 15: 661-664, 1961

28. Schwartzkopff W.:

Die chemische Zusammensetzung von Pleurahöhlenergüssen in Abhängigkeit von Änderungen in den Filtrations- und Diffusionsraten. Z. klin. Med. 155: 65-87, 1958

29. Schlöttler G.:

Innere Medizin Band II, 5. Auflage, S.68 Thieme-Verlag, Stuttgart - New York (1980)

30. Rosenberg I.K., Kahn J.A., Walt A.J.:

Surgical experience with pancreatic pseudocyste. Am. J. Surg. 117: 11-17, 1969

31. Tavel M.E.:

Aszites: Etiologic considerations with emphasis on the value of several laboratory findings in diagnosis. Am. J. Med. Sci. 237: 727-742, 1959

32. Witte C.L., Witte M.H., Dumount A.L.:

Protein content in lymph and edema fluids in congestive heart failure. Circulation 40: 623-630, 1969

33. Sochocky S.:

Tuberculous peritonitis: a review of 100 cases. Amer. Rev. Resp. Dis. 95: 398-401, 1967

34. Borhanmanesh F., Hekmat K., Vaczzadeh K.:

Tuberculous peritonitis. prospective study of 32 cases in-Iran. Ann. Intern. Med. 76: 567-572, 1972

35. Singh M.M., Bhargava A.N., Jain K.P.:

Tuberculous peritonitis: an evaluation of pathogenetic mechanisms, diagnostic procedures and

- therapeutic measures. New Eng. J. Med. 281: 1091-1094, 1969
36. Haglund U., Hulten L.:
Protein patterns in serum and peritoneal fluid in Crohns disease and ulcerative colitis. Acta. Chir. Scand. 142: 160-164, 1976
37. Sampliner R.E., Iber F.L.:
High protein ascites in patients with uncomplicated hepatic cirrhosis. Am J. Med. Sci. 267: 275-279, 1974
38. Hoefs J.C.
Increase in aszites white blood cell and protein concentration during diuresis in patients with chronic liver disease. Hepatology 1: 249-254, 1981
39. Schölmerich J., Volk B.A., Köttgin E., Ehlers S., Gerok W.:
Fibronectin Concentration im Ascites Differentiates Between Malignant and Nonmalignant Ascites. Gastroenterology 87: 1160-1164, 1984
40. Jüngst D., Gerbes A.L., Martin R., Paumgartner G.:
Value of ascitic lipids in the differentiation between cirrhotic and malignant ascites. Hepatologie 6: 239-243, 1986
41. Keller C.:
Untersuchungen zur klinischen Chemie der Pleurahöhlenergüsse. Erste Mitteilung: Elektrophorese, N-Fractionen, Labilitätsproben. Dtsch. Arch. klin. Med. 201: 136-157, 1954
42. Lifshitz S., Clarke W., Buchsbaum H.:
Serum and Ascitic Fluid Protein Electrophoresis and Immunoglobolin Levels in Gynecologic Cancer. Gynecologic Oncology 8: 31-36, 1980

43. Fuchs G.:

Elektrophoretische Untersuchungen zur
Exsudatbildung in serösen Höhlen. Klin. Wsch. 34:
1231-1236, 1956

44. Paré P., talbot J., Hoef J.G.:

Serum-ascites albumin concentration gradient: A
physiologic approach to the differential diagnosis
of ascites. Gastroenterology 85: 240-243, 1983

45. Rector W.G., Reynolds T.B.:

Superiority of the serum-ascites albumin difference
over the ascites total protein concentration in
separation of "transsudative" and "exudative"
ascites. Am. J. Med. 77: 83-85, 1984

46. Klingemann H.G.:

Fibronectin - Indikator bei Zelluntergang.
Diagnose & Labor 36: 1-7, 1986

47. Deverbizier G., Beauchant M., Chapron A.,

Touchard G., Reiss D.:

Fibronectin, a marker for malignant ascites.
Lancet 10: 1104, 1984

48. Colli A., Buccino G., Cocciolo M., Parravicini

R., Mariani F., Scaltrini G.:

Diagnostic accuracy of fibronectin in the
diffential Diagnosis of ascites. Cancer 58: 2489-
2493, 1986

49. Runyon B.A.:

Elevated ascites fluid fibronectin concentration.
J. Hepatology 3: 219-222, 1986

50. Mc Guchin W.F., Soule E.H., Cain J.C.,

Bartholomew, L.G., Rovelstad, R.A.:

The value of glycoprotein determination and

- cytology in the study of ascitic fluid.
Gastroenterol. 37: 332-338, 1959
51. Kirkeby K., Prydz H.:
LDH activity in pleural and peritoneal effusions.
Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest. 11:185-189, 1959
52. Jagt T., Larsen O.:
Determination of LDH in ascitic fluid from patients
with malignant tumors. Scandinav. J. Clin. & Lab.
Invest. 12: 200-204, 1960
53. Horrocks J.E., King J., Waind A.P.B., Ward J.:
LDH activity in diagnosis of malignant effusions.
J. Clin. Path. 15: 57-61, 1962
54. Brauer M.J., West M., Zimmermann J.H.:
Serum enzymes in disease. Cancer 16: 533-541, 1963
55. Boyer T.D., Kahn A.M., Beynolds T.B.:
Diagnostic value of ascitic fluid LDH, protein and
WBC-levels. Arch. Intern. Med. 138: 1103-1105, 1978
56. Kountouras J., Stayrides Ch., Tsapas G.:
Ascites to Serum Ratio of
Pseudocholinesterase(PCHE): An Approach to the
Differential Diagnosis of Ascites. Journal of
hepatology, suppl. 1 to Vol. 3, S136, 1986
57. Runyon B.A.:
Amylase levels in ascitic fluid. J. Clin.
Gastroenterol. 9(2): 172-174, 1987
58. Martinez-Vazquez J.M., Ocana I., Ribera E.,
Segura R.M., Pascual C.:
Adenosine deaminase activity in the diagnosis of
tuberculous peritonitis. Gut. 27: 1049-1053, 1986
59. Fleisher G.A., Bartholomew L.G., James C.C.,
Rovelstad R.A.:

- The value of determinations of enzymes in the study of ascitic fluid. *Gastroenterol.* 37: 325-331, 1959
60. Mehrotra M.P., Mangal R.P.:
Further communication on the biochemical and cytological findings of ascitic fluid in different disorders. *J. Ass. Physns. India.* 12:715-721, 1964
61. Mehrotra M.P., Agarwal A.N., Mangal R.P.:
Estimation of sugar in ascitic fluid, its diagnostic importance in tuberculous ascites. *J. India. med. Ass.* 46: 531-535, 1966
62. Gorozhanskaya E.G., Gurevich B.S., Shapot V.S.:
Content and some components of carbohydrate metabolism of ascites and pleural fluids in cancer patients. *Fed. Proc.* 24: transl. suppl. pp. 721-724, 1965
63. Nach K., Mital H.S., Mishra S.D., Mohan A.:
Diagnostic value of ascitic fluid examination. *J. Ass. Physns. India.* 16: 991-996, 1968
64. Polak M., da Costa A.C.T.:
Diagnostic value of the estimation of glucose in ascitic fluid. *Digestion* 8: 347-352, 1973
65. Gitlin N., Stauffer J.L., Silvestri R.:
The pH of ascitic fluid in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 2(4): 408-411, 1982
66. Pinzello G., Virdone R., Lojacono F., Ciambra M., Dardanoni G., Fiorentino G., Riccobono L., Pagliaro L.:
Is the acidity of ascitic fluid a reliable index in making the presumptive diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis? *Hepatology* 6(2):244-247, 1986

67. Scemama-Clergue, Doutrelot-Philippon C.,
Metreau J.-M., Teisseire B., Capron D., Dhumeaux D.:
Ascitic fluid pH in alcoholic cirrhosis: a
reevaluation of its use in the diagnosis of
spontaneous bacterial peritonitis. Gut 26: 332-
335, 1985
68. Attali P., Turner K., Pelletier G., Ink O.,
Etienne J.P.:
pH of ascitic fluid: diagnostic and prognostic
value in cirrhotic and noncirrhotic patients.
Gastroenterology 90: 1255-1260, 1986
69. Stassen W.N., McCullough A.J., Bacon B.R.,
Gutnik S.H., Wadiwala I.M., McLaren C., Kalhan
S.C., Tavill A.S.:
Immediate diagnostic criteria for bacterial
infection of ascitic fluid. Gastroenterology 90:
1247-1254, 1986
70. Stassen W.N., McCullough A.J.:
Management of ascites. Semin Liver Dis. 5: 291-
307, 1985
71. Gold P., Freedman S.O.:
Demonstration of tumor-specific antigens in human
colonic carcinomata by immunological tolerance and
absorption. J. Exp. Med. 121: 439-462, 1965
72. Krupey J., Gold P., Freedman S.D.:
Physiochemical studies of the carcinoembryonic
antigens of the human digestive system. J. Exp.
Med. 128: 387-398, 1968
73. Krupey J., Wilson T., Freedman S.D.:
The preparation of purified carcinoembryonic
antigen of the human digestive system from large

- quantities of tumor tissue. Immunochem. 9: 617-622, 1972
74. Steward A.M., Nixon D., Zamcheck N., Aisenberg A.:
Carcinoembryonic antigen in breast cancer patients.
serum levels and disease progress. Cancer 33:
1246-1252, 1974
75. Oehr P., Schlösser T., Adolphs H.D.:
Anwendbarkeit eines enzymatischen Tests zur
Bestimmung von CEA im Serum und CEA ähnlichen
Substanzen im Urin bei Patienten mit
Harnblasentumoren. Tumor Diagnostik 1: 40-44, 1980
76. Reynoso G., Chu T.M., Holyoke D.:
Carcinoembryonic antigen in patients with different
cancers. J. Am. Med. Assoc. 220: 361, 1972
77. Eimermacher H., Tinnefeld H., Preßler H.,
Schuster P., Beyer H-K.:
CEA und CEA-like Aktivität in Aszites und
Pleuraergüssen. Klin. Wschr. 57: 575-579, 1979
78. Loewenstein M.S., Rittgers R.A., Feinermann A.E.,
Kupchik H.Z., Marcel B.R., Koff R.S.,
Zamcheck N.:
CEA assay of ascites and detection of malignancy.
Ann. Intern Med. 88: 635-638, 1978
79. Eimermacher H., Schuster P., Preßler H., Beyer
H-K., Sturm A.:
Diagnostische Wertigkeit des CEA und der CEA-like-
Aktivität in Aszites und Pleuraergüssen. Med. Welt
31: 1516-1518, 1980
80. Whiteside T.L., Dekker A.:
Diagnostic significance of carcinoembryonic antigen
levels in serous effusions correlation with
cytology. Acta Cytologica 23(6): 443-448, 1979

81. Mezger J., Lamerz R., Gerbes A.L., Arnholdt H.,

Wilmanns W.:

Unterscheidung benigner und maligner Ursachen von Aszites und Pleuraergüssen mit der Hilfe von Tumormarkern. Klinische Relevanz neuer monoklonaler Antikörper. 3. Hambueger Symposium über Tumormarker, Herausgegeben von H.Greten und R. Klapdor 357-370, 1986

82. Dericks-Tan J.S.E., Albrecht M., Thaler C.,

Schneller E.:

The gradient of CEA between serum, peritoneal fluid (ascites) and ovarian cyst fluid in normal women and patients with ovarian carcinomas. Tumor Diagnostik & Therapie 8: 93-96, 1987

83. Bergstrand C.G., Czar B.:

Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand. J. Clin. and Lab. Invest. 8: 174, 1956

84. Tatarinov Y.S.:

Detection of embrospecific alpha-globulin in the blood sera of patients with primary liver tumor. Vopr. Med. Khim. 10: 90, 1964

85. Silver H.K.B., Gold P., Feder S., Freedman S.O.,

Shuster J.:

Radioimmunoassay for human alpha-fetoprotein. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 70: 526-530, 1973

86. Waldmann T.A., McIntire K.R.:

The use of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein in the diagnosis of malignancy. Cancer 34: 1510-1515, 1974

87. Kohn J., Orr A.H., Mc Elwain T.J., Bental M.,
Peckham M.J.:
Serum-alpha-fetoprotein in patients with testicular
tumors. *Lancet* 28: 433-436, 1976
88. Seppälä M., Ruoslahti E.:
Radioimmunoassay of maternal serum alpha-
fetoprotein during pregnancy and delivery. *Am. J.*
Obstet. Gynec. 112: 208-212, 1972
89. Chen D.S., Sung J.L.:
Relationship of hepatitis B surface antigen to
serum alpha-fetoprotein in non-malignant diseases
of the liver. *Cancer* 44. 984-992, 1979
90. Breborowicz D., Majewski P., Simon J., Gladysz K.,
Breborowicz J.:
The correlation of routine cytology with the
contents of CEA and alpha-fetoprotein in pleural
and peritoneal effusions. *Arch. Geschwulstforsch.*
47/3: 231-235, 1977
91. Gillery P., Bajolet O., Rouzaud E., Tarnec A.L.,
Borel J-P.:
Is assay of alpha-fetoprotein in ascitic fluid of
clinical interest? *Clin. Chem.* 32(8): 1592, 1986
92. Herlyn M., Steplewski Z., Herlyn D., Koprowski H.:
Colorectal carcinoma-specific antigen: Detection by
means of monoclonal antibodies. *Proc. Natl. Acad.*
Sci. U.S.A. 76: 1438-1442, 1979
93. Magnani J.L., Brockhaus M., Smith D.F.,
Ginsburg V., Blaszczyk M., Mitchell K.F.,
Steplewski Z., Koprowski H.:
A monosialoganglioside is a monoclonal
antibodydefined antigen of colon carcinoma.
Science 212: 55-56, 1981

94. Magnani J.L., Nilsson B., Brockhaus M., Zopf D.,
Steplewski Z., Koprowski H., Ginsburg V.:
A monoclonal antibody-defined antigen associated
with gastrointestinal cancer is a ganglioside
containing sialylated lacto-N-fucopentaose II.
J. Bio. Chem. 257(23): 14365-14369, 1982
95. Magnani J.L., Steplewski Z., Koprowski H.,
Ginsburg V.:
Identification of the gastrointestinal and
pancreatic cancer-associated antigen detected by
monoclonal antibody 19-9 in the sera of patients as
a mucin. Cancer Research 43: 5489-5492, 1983
96. Steplewski Z., Koprowski H.:
Monoclonal antibody defined antigens of
gastrointestinal tumors. Federation Proceedings
41: 726, 1982
97. Ritts R.E., Del Villano B.C., Go VL.W.,
Herberman R.B., Klug T.L., Zurawski V.R.:
Initial clinical evaluation of an immunoradiometric
assay for CA19-9 using the NCI serum bank.
Int. J. Cancer 33:339-345, 1984
98. Novis B.H., Gluck E., Thomas P., Steele G.D.,
Zurawski VR., Stewart R., Lavin P.T., Zamcheck N.:
Serial levels of CA19-9 and CEA in colonic cancer.
J. Clin. Onco. 4(6): 987-993, 1986
99. Kuusela P., Jalanko H., Roberts P., Mecklin J-P.,
Pitkanen R., Makela O.:
Comparison of CA19-9 and carcinoembryonic antigen
(CEA) levels in the Serum of patients with
colorectal diseases. Br.J.Cancer. 49:135-139, 1984

100. Jalanko H., Kuusela P., Roberts P., Sipponen P., Haglund C., Makela O.:
Comparison of a New Tumor Marker, CA19-9TM with alpha-Fetoprotein and Carcinoembryonic Antigen in Patients with upper gastrointestinal diseases.
J. Clin. Path. 37: 218-222, 1984
101. Gupta M.K., Arciaga R., Bocci L., Tubbs R., Bukowski R., Deodhar S.D.:
Measurement of a monoclonal-antibody-defined antigen(CA19-9) in the Sera of patients with malignant and nonmalignant diseases. Comparison with carcinoembryonic antigen. Cancer 56: 277-283, 1985
102. Steinberg W.M., Gelfand R., Anderson K.K., Glenn J., Kurtzman S.H., Sindelar W.F., Teskes PP.:
Comparison of the sensitivity and specificity of the CA19-9 and Carcinoembryonic Antigen Assays in the detecting cancer of the pancreas. Gastroenterology 90: 343-349, 1986
103. Bast R.C., Iazarus H., Feeney M., Knapp R.C.:
Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 21: 207, 1980(Abstract)
104. Bast R.C., Feeney M., Lazarus H., Nadler L.M., Colvin R.B., Knapp R.C.:
Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J. Clin. Invest. 68(5): 1331-1337, 1981
105. Kabawat S.E., Bast R.C., Welch W.R., Knapp R.C., Colvin R.B.:

- Immunopathologic characterization of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types. *Am. J. Clin. Path.* 79:98-104, 1983
106. Klug T.L., Bast R.C., Niloff J.M., Knapp R.C., Zurawski V.R.:
Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Research* 44: 1048-1053, 1984
107. Bast R.C.Jr., Klug T.L., St. John E., Niloff J.M., Lazarus H., Berkowitz R.S., Leavitt T., Griffiths C.T., Parker L., Zurawski V.R., Jr., Knapp R.C.:
A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 309(15): 883-887, 1983
108. Bergmann J-F., Bidart J-M., George M., Beaugrand M., Levy V.G., Bohuon C.:
Elevation of CA125 in patients with benign and malignant ascites. *Cancer* 59: 213-217, 1987
109. Pinto M.M., Bernstein L.H., Brogan D.A., Criscuolo E.:
Immunoradiometric assay of CA125 in effusions
Comparison with carcinoembryonic antigen. *Cancer* 59: 218-222, 1987
110. Stimson W.H.:
Variations in the level of a pregnancy-associated-alpha-macroglobulin in patients with cancer. *J. Clin. Path.* 28: 868-871, 1975
111. Booth S.N., Lakin G., Dykes P.W., Burnett D., Bradwell A.R.:

Cancer-associated proteins in effusion fluids.

J. Clin. Path. 30: 537-540, 1977

112. Rovelstad R.A., Bartholomew L.G.:

The value of examination of ascitic fluid and blood
for lipids and for proteins by electrophoresis.

Gastroenterol. 34: 436-450, 1958

113. Polak M., da Costa A.C.T., Bitelmann B., Faria R.M.,
Minranda C.R., Betarello A.:

Diagnostic value of the biochemical
profile (protein, cholesterol, glucose, mucoprotein,
amylase) of ascitic fluid. Rev. Hosp. Clin. Fac.
Med. S. Paulo. 33(4): 186-199, 1978

114. Gerbes A.L., Jüngst D., Paumgartner G.:

Differentialdiagnostische Wertigkeit der Lipid-
bestimmung im Aszites. Z. Gastroenterologie 23:
312-313, 1985 (Abstract)

115. Runyon B.A.:

Ascitic fluid "humoral tests of malignancy".
Hepatology 6: 1443-1444, 1986 (Letter to the Editor)

116. Jüngst D., Gerbes A.L., Paumgartner G.:

Reply to Runyon B.A., Ascitic fluid "humoral tests
of malignancy". Hepatology 6: 1444, 1986 (Letter to
the Editor)

117. Caselmann W.H., Jüngst D.:

Isolation and characterization of a cellular
protein-lipid complex from ascites fluid caused by
various neoplasms. Cancer Research 46: 1547-1552,
1986

118. Paumgartner G.:

Enterohepatic Circulation of Bile Acids.
Hepatology: A Festschrift for Hans Popper, edited

- by H. Brunner and H. Thaler. Raven Press, New York
329-334, 1985.
119. Paré P., Hoefs J.O., Ashcavai M.:
Determinants of serum bile acids in chronic liver
disease. *Gastroenterology* 81: 959-964, 1981
120. La Russo N.F., Korman M.G., Hoffman N.F.,
Hofmann A.F.:
Dynamics of the enterohepatic circulation of bile
acids. *N. Engl. J. Med* 291: 689-692, 1974
121. Ohkubo H., Okuda K., Iida S., Ohnishi K.,
Ikawa S., Makino I.:
Role of portal and splenic vein shunts and impaired
hepatic extraction in the elevated serum bile acids
in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 86: 514-520,
1984
122. Gilmore I.T., Thompson R.P.H.:
Plasma clearance of oral and intravenous cholic
acid in subjects with and without chronic liver
disease. *Gut* 21: 123-127, 1980
123. Barnes S., Gallo G.A., Trash D.B., Morris J.S.:
Diagnostic value of serum bile acid estimations in
liver disease. *J. Clin. Pathol.*, 28: 506-509, 1975
124. Paumgartner G.:
Serum bile acids. Physiological determinants and
results in liver disease. *Journal of Hepatology*,
2: 291-298, 1986
125. Weichselbaum T.E.:
An accurate and rapid method for the determination
of proteins in small amounts of blood serum and
plasma. *Amer. J. Clin. Pathol.* 16: 40-49, 1946

126. Siedel J., Schlumberger H., Klose S.,
Ziegenhorn J., Wahlefeld A.W.:
Improved reagent for the enzymatic determination
of serum cholesterol. J. Clin. Chem. Clin.
Biochem. 19: 838-839, 1981
127. Wahlefeld A.W., Bergmeyer H.U.:
Methoden der enzymatischen Analyse. 3. Aufl. Bd.
II, Verlag Chemie, Weinheim, 1974, S.1878
128. Takayama M., Itoh S., Nagasaki T., Tanimizu I.:
A new enzymatic method for determination of serum
choline-containing phospholipids. Clinica. Chimica
Acta. 79: 93-98, 1977
129. Simmonds W.J., Korman M.G., Go V.L.W.,
Hoffmann A.F.:
Radioimmunoassay of conjugated cholyl bile acid in
serum. Gastroenterology, 65: 705-711, 1973
130. Murphy G.M., Edkin S.M., Williams J.W., Catty D.:
The preparation and properties of an antiserum for
the radioimmunoassay of serum conjugated cholic
acid. Clin. Chim. Acta, 54: 81-89, 1974
131. Demers L.M., Hepner G.:
Radioimmunoassay of bile acids in serum.
Clin. Chem., 22: 602-606, 1976
132. Mihás A.A., Spenney J.G., Hirschowitz B.I.,
Gibson R.G.:
A critical evaluation of a procedure for
measurement of serum bile acids by
radioimmunoassay. Clin.Chim.Acta, 76:389-397, 1977
133. Thomson D.M.P., Krupey J., Freedman S.O., Gold P.:
The radioimmunoassay of circulating
carcinoembryonic antigen of the human digestive
system. Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A. 64:161-167, 1969

134. Del Villano B.C., Brennan S., Brock P., Bucher C.,
Liu V., McClure M., Rake B., Space S., Westrick B.,
Schoemaker H., Zurawski V.R.:
Radioimmunoassay for a monoclonal
antibodydefined tumor marker, CA19-9. Clin. Chem.
29: 549-552, 1983
135. Sieber A.:
Bestimmung von Proteinen mit Hilfe der Laser-
Nephelometrie. Krankenhausarzt 52: 858-862, 1979
136. Conrad A., Schürmann J., Kreutz F.H., Sieber A.:
Ausarbeitung einer Methode zur quantitativen
Proteinbestimmung mit Hilfe eines Laser-
Nephelometers im Routinelabor. J. Clin. Chem.
Biochem. 16: 299-305, 1978
137. Pott G., Meyering M., Voss B., Karges H.E.,
Sieber A.:
Rapid determination of fibronectin by laser
nephelometry. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 18:
893-895, 1980
138. Lothar Thomas:
Proteindiagnostik. Behring Diagnostika, 1982
139. Bergmeyer H.U., Kreutz F.H., Pilz W., Schmidt F.W.,
Büttner H., Lang H., Rick W., Stamm D.,
Hillmann G., Laue D., Schmidt E., Szasz G.:
Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Klinische
Chemie, Standardisierung von Methoden zur
Bestimmung von Enzymaktivitäten in biologischen
Flüssigkeiten, Experimentelle Begründung der
optimierten-Bedingungen. Z. klin. Chem. u. klin.
Biochem. 10: 182-192, 1972

140. Gernot P.:

Lehrbuch der klinischen Chemie. Edition Medizin,
Weinheim-Deerfield Beach, Florida-Basel 1982, S.273

141. Henkel E., Morich S., Henkel R.:

2-Chloro-4-nitrophenyl- β -D-maltoheptaoside: A new
substrate for determination of α -amylase in serum
and urine. J. Chin. Chem. Clin. Biochem. 22: 489-
495, 1984

142. den Blaauwen D.H., Poppe W.A., Tritschler W.:

Cholinesterase(EC 3.1.1.8) mit Butyrylthiocholin-
iodid als Substrat: Referenzwerte in Abhängigkeit
von Alter und Geschlecht unter Berücksichtigung
hormonaler Einflüsse und Schwangerschaft. J. Clin.
Chem. Biochem. 21: 381-386, 1983

143. Lawrence A.K., Amadeo J.P.:

<<Clinical chemistry, theory, analysis, and
correlation>> chapter 18 s.306-309, The C:V:
Mosby Company, S.T. Louis-Toronto-Princeton, 1984

144. Martin, R.:

Zur diagnostischen Bedeutung von Cholesterin,
Triglyzeriden, Phospholipiden und Protein im
Aszites. Dissertationsschrift an der Ludwig-
Maximilians-Universität München, 1983

145. Xie Y.N., Jüngst D., Gerbes A.L.:

Gesteigerte Diffusion von HDL und LDL aus dem
Plasma als Ursache des erhöhten Cholesterins im
Aszites bei Peritonealkarzinose im Vergleich zur
Leberzirrhose. Zeitschrift für Gastroenterologie.
26: 96 - 97, 1988

146. Plasma-Protein-Tabelle, Behring Diagnostika

BD. D. 2785 - Nov. 83(20)016

D A N K S A G U N G

Mein besonderer Dank gilt vor allem Herrn P.D. Dr. med. Dieter Jüngst für die Überlassung des Themas und die vielseitige Betreuung während der Arbeit und die Freundlichkeit bei meinem Aufenthalt in Deutschland.

Mein besonderer Dank gebührt auch der Hanns-Seidel-Stiftung für das Stipendium und die großzügige Hilfe während meines Aufenthaltes in Deutschland.

Sehr zu Dank verpflichtet bin ich Frau Elke König und Frau Gundula Dyck aus dem Labor von Herrn Prof. Dr. med. Gustav Paumgartner (Direktor der Med. II. Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität), die die Gallensäurebestimmungen durchgeführt haben.

LEBENS LAUF

Am 06. Mai 1960 wurde ich, Xie Yining, als Sohn des Chefarztes für Innere Medizin Xie Qianzai und seiner Ehefrau Xu De, Chefarztin für Kinderheilkunde, in Wuhan, VR.China geboren.

Von September 1967 bis Juni 1978 besuchte ich die Grundschule und das Gymnasium in Wuhan und in Peking. Nach dem Staatsexamen im Juni 1978 begann ich im September desselben Jahres das medizinische Studium in der Tongji-Medizinischen-Universität, Wuhan. Im Juli 1983 schloß ich das Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen Juli 1983 ab.

Anschließend war ich bis Oktober 1985 als Assistent und Stationsarzt für Innere Medizin im I. Klinikum der Tongji-Medizinischen-Universität, Wuhan tätig. Dazwischen besuchte ich einen Sprachkurs in Deutsch für 8 Monate.

Mit dem Stipendium der Hanns-Seidel-Stiftung bin ich seit 02. 11. 1985 in Deutschland. Vom September 1985 bis Februar 1986 nahm ich an einem weiteren Sprachkurs im Goethe-Institut in Grafting bei München teil. Seither bin ich im Klinikum Großhadern beschäftigt. Im März 1986 bestand ich die Zulassungsprüfung zur Promotion. Danach immatrikulierte ich mich als Doktorand an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität.

Die hier vorliegende Arbeit begann ich im Mai 1986.

